

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-197145

(43) 公開日 平成10年(1998) 7月31日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

F 2 6 B 5/06

F 2 6 B 5/06

A 6 1 K 35/14

A 6 1 K 35/14

A

F 2 6 B 17/24

F 2 6 B 17/24

審査請求 未請求 請求項の数24 O L (全 15 頁)

(21) 出願番号

特願平8-350593

(22) 出願日

平成8年(1996)12月27日

(71) 出願人 000004226

日本電信電話株式会社

東京都新宿区西新宿三丁目19番2号

(72) 発明者 飯島 哲生

東京都新宿区西新宿三丁目19番2号 日本

電信電話株式会社内

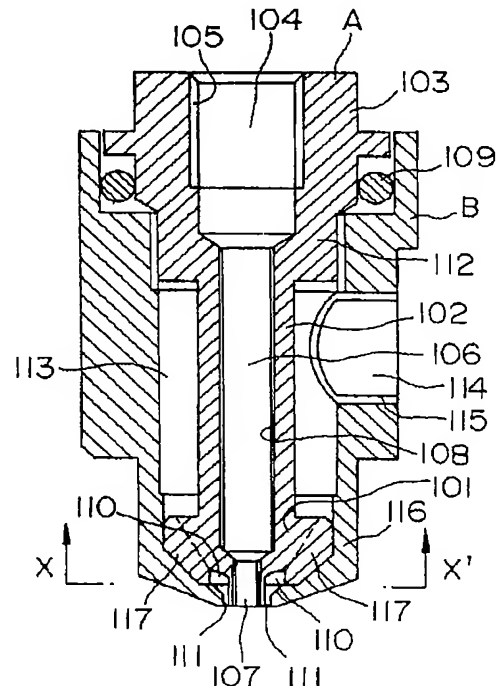
(74) 代理人 弁理士 志賀 正武

(54) 【発明の名称】 二流体ノズルおよびそれを用いた生体物質含有液凍結乾燥装置

(57) 【要約】

【課題】 液体と気体とを高速で混合して液体を微粒子化する二流体ノズルにおいて低圧力で所望の微粒子サイズが得られる二流体ノズルとそれを用いた生体物質含有液凍結乾燥装置を提供する。

【解決手段】 液体を噴射する第1の噴射孔と気体を噴射する第2の噴射孔とを有し、第1の噴射孔の外周に第2の噴射孔が設けられ、第1の噴射孔の少なくとも前方部分には液体を旋回流とする旋回手段が設けられ、第2の噴射孔の少なくとも前方部分には気体を旋回流とする旋回手段が設けられた二流体ノズルおよびそれを用いた生体物質含有液凍結乾燥装置。



갑제 6 호증

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 液体と気体とを高速で混合して液体を微粒子化する二流体ノズルであって、液体を噴射する第1の噴射孔と気体を噴射する第2の噴射孔とを有し、

第1の噴射孔の外周に第2の噴射孔が設けられ、これら第1および第2の噴射孔の少なくとも前方部分には、気体および液体をそれぞれ旋回流とする旋回手段が設けられたことを特徴とする二流体ノズル。

【請求項2】 前記旋回手段が、気体および液体の旋回流を互いに逆回転方向とする請求項1記載の二流体ノズル。

【請求項3】 前記第1の噴射孔の先端の噴射口の近傍に各旋回手段が設けられていることを特徴とする請求項1または2記載の二流体ノズル。

【請求項4】 前記二流体ノズルは、その近傍に螺旋状溝または螺旋状フィンが設けられた液体噴射口と、該液体噴射口を取り囲む位置に形成された環状の渦流室と、渦巻き状に渦流室に延びて渦流室内に高速旋回流を生成すべく渦流室に高速気流を導入する複数の旋回導孔と、前記渦流室の前記流体噴射口の前方に焦点を持つ先細り円錐形の高速渦流を噴射形成する環状の気体噴射口とを備えたことを特徴とする請求項1ないし3のいずれか1項記載の二流体ノズル。

【請求項5】 生体物質含有液の凍結及び乾燥を行う生体物質含有液凍結乾燥装置において、生体物質含有液を供給する生体物質含有液供給機構と、この生体物質含有液供給機構から供給された生体物質含有液とキャリアガスを高速で混合して生体物質含有液を微粒子化する二流体ノズルと、この微粒子化された生体物質含有液を凍結させる凍結機構と、前記二流体ノズルに洗浄液または気体を流して前記二流体ノズル内部に付着した生体物質含有液を洗浄するノズル内部洗浄機構と、凍結した生体物質含有液を収容・保存する容器と、この容器内の水分を昇華させる乾燥機構を備え、前記二流体ノズルは、生体物質含有液を噴射する第1の噴射孔とキャリアガスを噴射する第2の噴射孔とを有し、第1の噴射孔の外周に第2の噴射孔が設けられ、これら第1および第2の噴射孔の少なくとも前方部分には、キャリアガスおよび生体物質含有液をそれぞれ旋回流とする旋回手段が設けられたことを特徴とする生体物質含有液凍結乾燥装置。

【請求項6】 前記旋回手段が、キャリアガスおよび生体物質含有液の旋回流を互いに逆回転方向とする請求項5記載の生体物質含有液凍結乾燥装置。

【請求項7】 前記第1の噴射孔の先端の噴射口の近傍に各旋回手段が設けられていることを特徴とする請求項5または6記載の生体物質含有液凍結乾燥装置。

【請求項8】 前記二流体ノズルは、その近傍に螺旋状溝または螺旋状フィンが設けられた液体噴射口と、液体

噴射口を取り囲む位置に形成された環状の渦流室と、渦巻き状に渦流室に延びて渦流室内に高速旋回流を生成すべく渦流室に高速気流を導入する複数の旋回導孔と、前記渦流室の前記流体噴射口の前方に焦点を持つ先細り円錐形の高速渦流を噴射形成する環状の気体噴射口とを備えたことを特徴とする請求項5ないし7のいずれか1項記載の生体物質含有液凍結乾燥装置。

【請求項9】 前記二流体ノズルに隣接して加熱部を設けたことを特徴とする請求項5ないし8のいずれか1項記載の生体物質含有液凍結乾燥装置。

【請求項10】 前記二流体ノズル表面を洗浄するノズル表面洗浄機構を設けたことを特徴とする請求項5ないし9のいずれか1項記載の生体物質含有液凍結乾燥装置。

【請求項11】 前記凍結機構は冷媒を用いた冷却機構を備え、該冷却機構は、凍結される生体物質含有液と該冷媒とを間接的に接触させる機構を備えたことを特徴とする請求項5ないし10のいずれか1項記載の生体物質含有液凍結乾燥装置。

【請求項12】 前記生体物質含有液供給機構は、生体物質含有液を二流体ノズルへ圧入する圧力印加部を備えたことを特徴とする請求項5ないし11のいずれか1項記載の生体物質含有液凍結乾燥装置。

【請求項13】 前記凍結機構は、前記容器から排気されたガスを滅菌する滅菌機構、前記容器から排気されたガスを殺菌する殺菌機構、前記容器から排気されたガスから液体を除去する吸水フィルタ機構のうち少なくとも1つを有することを特徴とする請求項5ないし12のいずれか1項記載の生体物質含有液凍結乾燥装置。

【請求項14】 前記容器は、冷媒と直接または間接的に接する構造体からなることを特徴とする請求項5ないし13のいずれか1項記載の生体物質含有液凍結乾燥装置。

【請求項15】 前記容器の内部のすべてまたはその一部には水性のある部材を用いたことを特徴とする請求項5ないし14のいずれか1項記載の生体物質含有液凍結乾燥装置。

【請求項16】 前記乾燥機構は、該容器を加熱する加熱手段を備えたことを特徴とする請求項5ないし15のいずれか1項記載の生体物質含有液凍結乾燥装置。

【請求項17】 前記二流体ノズルを加熱する加熱用ヒータと、該二流体ノズルの温度を検知する温度センサと、該二流体ノズルを一定の温度範囲内に制御する温度制御部を備えたことを特徴とする請求項5ないし16のいずれか1項記載の生体物質含有液凍結乾燥装置。

【請求項18】 前記二流体ノズルと、前記加熱用ヒータと、前記温度センサとが同一ハウジング内に収納されてなるノズルアセンブリを備えたことを特徴とする請求項17記載の生体物質含有液凍結乾燥装置。

【請求項19】 前記ノズルアセンブリに、前記容器

内に噴霧されたキャリアガスを前記容器外に排気する排気手段が具備されたことを特徴とする請求項18記載の生体物質含有液凍結乾燥装置。

【請求項20】 前記ノズルアッセンブリと前記容器の一方または両方を上下、左右、および回転のうちの少なくとも一方向に移動させて、前記ノズルアッセンブリの容器への挿入および抜脱を行うノズル着脱機構を備えたことを特徴とする請求項18または19記載の生体物質含有液凍結乾燥装置。

【請求項21】 前記乾燥機構は、前記ノズルアッセンブリが抜脱された容器内部を真空乾燥するように構成されたことを特徴とする請求項18ないし20のいずれか1項記載の生体物質含有液凍結乾燥装置。

【請求項22】 真空乾燥時の前記容器の温度を制御する容器温度制御機構を備えたことを特徴とする請求項5ないし21のいずれか1項記載の生体物質含有液凍結乾燥装置。

【請求項23】 前記容器温度制御機構は、加熱用ヒータと冷却機構の少なくとも一方を備えたことを特徴とする請求項22記載の生体物質含有液凍結乾燥装置。

【請求項24】 前記温度制御機構は、ペルチエ素子を具備したことを特徴とする請求項22ないし23記載の生体物質含有液凍結乾燥装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、液体の微粒子化のための二流体ノズルとそれを用いた生体物質含有液凍結乾燥装置に関し、特に低圧力で所望の微粒子サイズが得られ、生体物質含有液の微粒子化に適した二流体ノズルと、それを用いた生体物質含有液凍結乾燥装置に関する。

【0002】

【従来の技術】従来の他の微粒子化の方法としては、1) 一流体の油圧式噴霧ノズル、2) 二流体噴射ノズルがあった。1) は気体を使わないで液体を加圧し、旋回（螺旋）状通路を通して小口径の噴口から噴出させる方法、2) は高速気体を使って流体を吹きちぎり、破碎し、噴口で微粒子化する。しかし、いずれの場合も噴霧粒子径が0.1mm程度であり、より小さい微粒子の噴霧には適用できない。また、生体細胞を含有する液体や、圧力に敏感な成分や構成物を含有する液体を対象とする場合には、前者のノズルでは高圧流体故にノズル内部でシェアストレスを受け、後者は高速気体によって何回も流体を砕く工程があるので、いずれもダメージが大きいため使えない。

【0003】また、最近では3) 超音波ノズルも開発されているが、噴霧の到達距離が噴霧粒子の運動量のみ依存するため、到達距離が小さいうえ、超音波ノズル噴出口からは原理的に粒子1個づつしか発生させられないため、ごく微量のサンプルしか処理できず、量産には適

していない。また、到達距離を大きくするには別途送風手段を必要とし、装置が大がかりになるという欠点があった。これらのノズルに対し、液体噴射口と、液体噴射口を取り囲む位置に形成された環状の過流室と、渦巻き状に過流室に延びて過流室内に高速旋回流を生成すべく過流室に高速気流を導入する複数の旋回導孔と、前記過流室の前記流体噴射口の前方に焦点を持つ先細り円錐形の高速渦流を噴射形成する環状の気体噴射口と、を備え、数10ミクロンの微粒子化が可能な二流体ノズルが特公平4-21551号公報に記載されている。しかし、この気体を高速旋回流とする二流体ノズルも、微粒子化する液体が、生体細胞などの圧力に敏感な成分や構成物を含有する液体を対象とする場合には、圧力によるダメージが生じ、使える範囲が限定される。

【0004】一方、生体物質含有液を凍結するための装置としては、従来より、液体窒素中に気体を利用して滴下させることによって血液を微粒子化させて凍結させる装置があった。例えば、佐藤知義による「Drop Let Freezingによる赤血球凍結保存の研究」北海道医学雑誌、第58巻、第2号、第144～153頁（1983）に記述がある。この装置は内径0.4mmのポリエチレン製内管とこれを包む内径3mmの外套管よりなる二重管から構成される。内管から血液を、外套管から気体を導入し、ベルヌーイの原理を用いて前記内管出力端部に負圧を発生させて血液を前記内管出力端に導入し、その下に置かれた液体窒素中に滴下するものである。滴下された血液の粒子サイズは、前記内管の直径で決まり、滴下速度は、外套管に流す気体の流量で決まってくる。

【0005】ところが、従来の粒子化して血液を凍結する装置では、ベルヌーイの原理を用いた単純な負圧方式であるため、微粒子化コントロールが不十分である。また粒子サイズが0.7mm～2.8mmと大きく、また0.5mm以下の粒子の形成は不可能であり、0.5mmのサイズの粒子の場合でもその制御が難しいため、赤血球などの血液細胞の生存率が著しく悪い（溶血率が高い）という欠点があった。また凍結させた血液を乾燥させるためには、別の乾燥装置に移す操作が必要であり、煩雑であるばかりでなく、凍結装置から乾燥装置へ移動させる間に凍結血液の滅菌性を保つことが困難であった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は微粒子化対象の液体の性質や微粒子化の粒径範囲に応じて、広く微粒子化が可能で、生物細胞を含有する液体にも適用可能な低圧力で所望の微粒子サイズが得られる二流体ノズルと、それを用いて連続的な凍結乾燥が可能な生体物質含有液凍結乾燥装置を提供することを目的としている。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明の二流体ノズル

は、液体と気体とを高速で混合して液体を微粒子化する二流体ノズルであって、液体を噴射する第1の噴射孔と気体を噴射する第2の噴射孔とを有し、第1の噴射孔の外周に第2の噴射孔が設けられ、これら第1および第2の噴射孔の少なくとも前方部分には、気体および液体をそれぞれ旋回流とする旋回手段が設けられたことを特徴とする。また本発明の生体物質含有液凍結乾燥装置は、生体物質含有液を供給する生体物質含有液供給機構と、この生体物質含有液供給機構から供給された生体物質含有液とキャリアガスを混合噴霧する二流体ノズルと、この二流体ノズルから噴霧された生体物質含有液を凍結させる凍結機構と、前記二流体ノズルに洗浄液または気体を流して前記二流体ノズル内部に付着した生体物質含有液を洗浄するノズル内部洗浄機構と、凍結した生体物質含有液を収容・保存する容器と、この容器内の水分を昇華させる乾燥機構を備え、前記二流体ノズルは、液体と気体とを高速で混合して液体を微粒子化する二流体ノズルであって、液体を噴射する第1の噴射孔と気体を噴射する第2の噴射孔とを有し、第1の噴射孔の外周に第2の噴射孔が設けられ、これら第1および第2の噴射孔の少なくとも前方部分には、気体および液体をそれぞれ旋回流とする旋回手段が設けられたことを特徴とする。前記旋回手段が、キャリアガスおよび生体物質含有液の旋回流を互いに逆回転方向とするように構成してもよい。前記第1の噴射孔の先端の噴射口の近傍に各旋回手段が設けてもよい。前記二流体ノズルは、その近傍に螺旋状溝または螺旋状フィンが設けられた液体噴射口と、液体噴射口を取り囲む位置に形成された環状の渦流室と、渦巻き状に渦流室に延びて渦流室内に高速旋回流を生成すべく渦流室に高速気流を導入する複数の旋回導孔と、前記渦流室の前記流体噴射口の前方に焦点を持つ先細り円錐形の高速渦流を噴射形成する環状の気体噴射口とを備えるように構成してもよい。前記二流体ノズルに隣接して加熱部を設けてもよい。前記二流体ノズル表面を洗浄するノズル表面洗浄機構を設けてもよい。前記凍結機構は冷媒を用いた冷却機構を備え、該冷却機構は、凍結される生体物質含有液と該冷媒とを間接的に接触させる機構を備えた構成としてもよい。前記生体物質含有液供給機構は、生体物質含有液を二流体ノズルへ圧入する圧力印加部を備えた構成としてもよい。前記凍結機構は、前記容器から排気されたガスを滅菌する滅菌機構、前記容器から排気されたガスを殺菌する殺菌機構、前記容器から排気されたガスから液体を除去する吸水フィルタ機構のうち少なくとも1つを有する構成としてもよい。前記容器は、冷媒と直接または間接的に接する構造体からなる構成としてもよい。前記容器の内部のすべてまたはその一部には水性のある部材を用いた構成としてもよい。前記乾燥機構は、該容器を加熱する加熱手段を備えた構成としてもよい。前記二流体ノズルを加熱する加熱用ヒータと、該二流体ノズルの温度を検知する温度セン

サと、該二流体ノズルを一定の温度範囲内に制御する温度制御部を備えた構成としてもよい。前記二流体ノズルと、前記加熱用ヒータと、前記温度センサとが同一ハウジング内に収納されてなるノズルアセンブリを備えた構成としてもよい。前記ノズルアセンブリに、前記容器内に噴霧されたキャリアガスを前記容器外に排気する排気手段が具備された構成としてもよい。前記ノズルアセンブリと前記容器の一方または両方を上下、左右、および回転のうちの少なくとも一方向に移動させて、前記ノズルアセンブリの容器への挿入および抜脱を行うノズル着脱機構を備えた構成としてもよい。前記乾燥機構は、前記ノズルアセンブリが抜脱された容器内部を真空乾燥するような構成としてもよい。真空乾燥時の前記容器の温度を制御する容器温度制御機構を備えた構成としてもよい。前記容器温度制御機構は、加熱用ヒータと冷却機構の少なくとも一方を備えた構成としてもよい。前記温度制御機構は、ペルチエ素子を具備した構成としてもよい。

#### 【0008】

【発明の実施の形態】本発明の二流体ノズルは、気体噴射孔のみならず、微粒子化される液体を噴射する液体噴射孔にも、旋回手段を設けたことを特徴としている。液体噴射孔に設ける旋回手段としては、螺旋（スパイラル）状溝または螺旋状フィンが好ましい。具体的には、液体噴射孔の少なくとも前方部分の内壁に螺旋状溝または螺旋状フィンを設けてもよいし、内壁に螺旋状溝または螺旋状フィンが形成された筒状部材を液体噴射孔の少なくとも前方部分に嵌合させてもよい。

【0009】一方、気体噴射孔の旋回手段としては、例えば、特公平4-21551号公報記載されたような旋回手段、すなわち液体噴射孔の先端の液体噴射口を取り囲む位置まで渦巻き状に延びて高速旋回流を生成すべく渦流室に高速気流を導入する複数の旋回導孔が好ましく用いられる。そして好ましくは、前記液体噴射孔と気体噴射孔のそれぞれに設けられた旋回手段は互いに逆回転方向とし、また前記液体噴射孔と気体噴射孔のそれぞれに設けられた旋回手段は、上記液体噴射口に隣接されて設けられる。

【0010】以下、図面を参照して本発明を詳細に説明する。図1ないし図3は、本発明の二流体ノズルの一例を示すものである。この二流体ノズルは、ノズル中子Aとノズル外筒部Bとから概略構成されている。ノズル中子Aは先端頭部101と中間部102と基部103とからなる概略円筒状のものであってその内部には液体が導かれる空洞が形成されている。

【0011】基部103の後方の液体導入孔104の内壁面にはネジ105が形成され、このネジ105により液体供給用のチューブ等が液密に接続されるようになっている。基部103の前端部分は円筒状の中間部102につながっており、前記基部103の液体導入孔104

からつづくやや細径の液体送給孔106が形成されている。この中間部102の先端は拡張された先端頭部101となっておりこの先端頭部101の内部には円柱状の液体噴射口107が形成され、この液体噴射口107は中間部102の液体送給孔106につながっており、液体送給孔106と液体噴射口107で液体噴射孔を構成している。液体噴射口107は、液体送給孔106よりも縮径され、その先端部分が外部に開口している。これら液体送給孔106および液体噴射口107の内面には旋回手段としての螺旋状溝108が形成されている。

【0012】また先端頭部101の外形は切頭円錐状となっており、その傾斜外周面には旋回手段となる複数の気体導溝117が図2に示すように形成されている。これらの気体導溝は、互いに直角の角度をもって刻まれており、その先端部分が前記液体噴射口103の外周に形成された環状の渦流室110にまで延びている。この渦流室110は先端頭部101に形成された気体噴射口111の外方にこれを取り囲むように形成されたもので、先端頭部101の先端部分を円周溝状に切り欠いて作られている。この渦流室110の前方は狭い間隙とされた環状の気体噴射口111につづいている。

【0013】一方ノズル外筒部Bは、このノズル中子Aの外周に設けられた略円筒状のものであって、ノズル中子Aとはリング109を介してその基部112においてねじ結合されている。またこのノズル外筒部Bはその内径がノズル中子Aの中間部102の外径よりも大きくなっており、これによってノズル中子Aとの間に円筒状の気体送給路113が形成されている。さらにノズル外筒部Bの中間部分には気体送給孔114が穿設されこの気体送給孔114は気体送給路113に連通している。気体送給孔114には図示しない気体送給パイプとねじ結合できるようにねじ115が形成されている。

【0014】ノズル外筒部Bの先端116部の内側の形状は、ノズル中子Aの先端頭部101の外形と完全に嵌合する形状となっており、この嵌合によりノズル中子Aに形成された気体導溝が4個の旋回導孔117となり渦流室110および気体噴射口111が形成されるようになっている。このように、本二流体ノズルの気体噴射孔は、気体送給路113、旋回導孔117、渦流室110、気体噴射口111から構成されている。

【0015】さらにノズル中子Aの液体送給孔106および液体噴射口107の内面に形成された螺旋状溝108の旋回方向と4個の旋回導孔117の旋回方向とが互いに逆回転方向となるようにそれぞれの旋回方向が定められている。

【0016】本実施例においては、旋回手段として液体噴射孔106と液体噴射口107に螺旋状溝108を形成した例を示したが、これに代えて螺旋状フィンを形成してもよい。螺旋状溝または螺旋状の旋回方向は、気体噴射口111の旋回導孔117の旋回方向とは逆方向回

転にした方が好ましく、また、螺旋状溝または螺旋状フィンは、少なくとも液体噴射口107に接する部位に設けた方がよいが、その他は特に限定されない。例えば、全内周にわたって設けられてもよく、一部であっても、また螺旋状溝（または螺旋状フィン）が軸方向にグレーティングがかけられたものでもよい。また流体供給側に延長して設けられたものであってもよい。また液体送給孔106および液体噴射口107は同径としてもよい。

【0017】また、図2には、4条の旋回導孔117を形成した例を示したが、その数、形状は問わない。例えば、各旋回導孔117どうしのなす角度を90°以外の角度としてもよいし、各旋回導孔は等間隔としなくともよい。また各旋回導孔の孔の形状を先細形状としてもよく、大きさの異なる旋回導孔を組み合わせてもよい。あるいはこれらのバリエーションの組み合わせであってもよい。螺旋状溝（または螺旋状フィン）は通常のねじ切りと同様機械加工等によって容易に実現できるものであって、実現容易かつその設計範囲も広い。

【0018】図4ないし図6に、旋回手段として前記液体送給孔および液体噴射口に設けた溝または螺旋状の例を示す。図4は、液体送給孔106および液体噴射口107の内壁に螺旋状溝108を設けた例を示す。螺旋状溝108は流体の性質によって深さおよびピッチを変えればよい。

【0019】図5および図6は、液体送給孔106および液体噴射口107の内壁に螺旋状溝に変えて螺旋状フィン118を設けた例を示す。螺旋状フィン118の形状は、図5の例では断面矩形状、図6の例ではフィンの先端が鋭利形状となっている。これらの螺旋状フィン118も、流体の性質によって高さおよびピッチを変えればよい。螺旋状フィン118は必ずしも二流体ノズルと同じ材料から構成しなくともよいし、その製造方法も機械加工のみならず、サイズの大きい場合にはインジェクション（射出成型）などの手段を用いてもよい。あるいは、旋回手段として、液体噴射口107、あるいは液体噴射口107と液体送給孔106の前端部分に嵌合する形状の筒状部材119の内壁に螺旋状溝または螺旋状フィンを形成し、この筒状部材119を図7に示すように液体噴射口107に挿入してもよい。

【0020】上述の構成の二流体ノズルにおいては、旋回導孔により高速渦流気体を生じさせるとともに、好ましくは互いに逆回転方向になる螺旋状溝または螺旋状フィンにより液体渦流を生じさせて渦流室において互いの相互作用によって流体を噴霧化できる。このとき、前記渦流室110の作用は以下に記す2点にあると考えられる。すなわち第1の点は、前記旋回導孔117からの流れを集めることによってより強力な渦流とする効果、第2の点は、前記渦流室110の構造から明らかなように、まずくぼみによって発生する局所的な負圧によって前述の集中した渦流を引き込むとともに、前記気体噴射

口付近に近づくにつれて気体の導孔が狭くなっているため、ベルヌーイの定理より前記気体噴射口111付近においてより高速流を発生せしめ、その結果噴射された前記液体は周辺に集められ、前記渦流気体の粉碎効果を高める。その結果、同一流体で同一加圧気体圧力でもより粉碎する効果が大きくなる。

【0021】上記構成の二流体ノズルは、微粒子化対象の液体の性質や微粒子化の粒径範囲に応じて、広く微粒子化が可能な二流体ノズルとなる。とりわけ、生物細胞を含有する液体にも適用可能な低圧力で所望の微粒子サイズが得られる。なお、本発明の二流体ノズルを用いて液体の微粒子化に用いられる気体は、乾燥した高純度窒素、乾燥空気、不活性ガス等特に限定されない。しかし、一般に微生物の領域では、好気性菌や嫌気性菌、好酸菌や好塩菌などの特定の雰囲気に影響を受けるものがあるので、目的に応じて使い分けの望ましい。

【0022】次に上記構成の二流体ノズルを用いた本発明の生体物質含有液凍結乾燥装置について、図面に基いて説明する。本発明において、生体物質とは、血漿、血清のほか、糖類や、アルブミン、ポリビニルピロリドン(polyvinylpyrrolidone、PVP)などのバイオポリマ、酸及び塩、浸透圧調整物質、代謝調整物質などの生体適合物質、およびヒトやその他の哺乳類などの細胞を含む生物細胞を含有する。生物細胞としては、赤血球、血小板、各種リンパ球を含む白血球細胞、骨髓幹細胞、末梢血幹細胞、卵細胞、肝組織などの臓器組織、等を含む。

【0023】図8は、本発明の生体物質含有液凍結乾燥装置の構成の一例を示す概略図である。図8で、生体物質含有液を凍結させるための凍結機構1は、生体物質含有液とキャリアガスを混合噴霧するための二流体ノズル2と、凍結させた生体物質含有液を収容・保存するための容器3と、容器3から排気されるキャリアガスを放出するためのキャリアガス後処理部4により概略構成されており、二流体ノズル2は容器3内部に設けられて構成されている。前記二流体ノズル2には、噴霧される生体物質含有液を供給するための生体物質含有液供給機構5と、キャリアガス供給機構11と、ノズル内部洗浄機構6が並列して接続されている。そして前記容器3には該容器113内の水分を昇華させるための乾燥機構7が接続されている。

【0024】以下、本発明の生体物質含有液凍結乾燥装置の一実施例について、図9に基づいてさらに詳しく説明する。

(二流体ノズル) 前記二流体ノズル2は、生体物質含有液とキャリアガスを容器3内部に混合噴霧するためのものであり、上述した構成の二流体ノズルが使用される。生体物質含有液の微粒子化における粒子サイズコントロールは、第1に二流体ノズル2のノズル径を変えることにより行うことができる。すなわち混合・噴霧される生

体物質含有液は、二流体ノズル2のノズル径に依存して異なる粒子サイズ(血球等の生物細胞が複数集まったクラスタサイズ)となって飛散する。例えば、ノズル径1.2mmの二流体ノズル2を使った場合、キャリアガスの圧力と生体物質含有液の流量に依存する関係となり、生体物質含有液の流量を1-20cc/分項とし、キャリアガス圧力0.5-6kg/cm<sup>2</sup>の範囲とすれば、平均粒径が数ミクロンから40ミクロン程度までのサイズの粒子サイズが得られる。二流体ノズル2のノズル径が大きくなると、粒子サイズは大きくなり、粒子サイズと生体物質含有液混合液の処理量の制御が可能である。加えて、この二流体ノズルを使うと該細胞を含む生体物質含有液を微粒子化することができ、粒子サイズの分布が狭く、サイズのそろった微粒子化が可能となる。

【0025】(加熱部) 前記二流体ノズル2には、これに隣接して、またはその周囲に加熱部8が設けられている。この加熱部8は、必要に応じて一時生体物質含有液の供給を止めたとき、二流体ノズルが氷結して連続的な生体物質含有液の再供給が困難となることを防止し、生体物質含有液を連続して凍結処理させるためのものである。又、生体細胞を構成する脂質は、一般に生体温度以下(かつ0℃以上)にガラス転移点(Tg)を有し、Tg以下ではガラス化するため、少なくとも二流体ノズル部ではTg以上生体温度以下で微粒子化が行われなければならない。また生体温度を越えると細胞が破壊して死に至ることもあるので、概略生体温度以下が望ましい。例えば、ヒトの赤血球の場合は、15℃付近であるため、15℃以上40℃以下、好ましくは20℃以上37℃以下に制御する必要がある。加熱部8としては、通常の各種のヒータ、あるいは各種の加熱素子等であればよく、二流体ノズル2での氷結を防止できるものであればよい。なおキャリアガス排気機構9(後述)付近にも、ヒーター等の加熱部材を設ければ(図示せず)、氷結による容器内圧の上昇を防止できるのでより好ましい。

【0026】(洗浄機構) 二流体ノズル2に隣接して、ノズル表面洗浄機構10が設けられている。これは、必要に応じて一時生体物質含有液の供給を止めたとき、または新しいロットの生体物質含有液を処理する際、二流体ノズル2の表面を洗浄するためのものであり、これにより二流体ノズルの目詰まり等を防ぎ、生体物質含有液を連続的に凍結処理することができる。ノズル洗浄部としては、ワイプ等の物理的な手法を用いたもの、前記二流体ノズル全体を移動させ(図示せず)洗浄液を使用して洗浄するもの、あるいはそれらの両方を使うものであってもよい。

【0027】(キャリアガス供給部) 前記二流体ノズル2には、キャリアガス供給部11が接続されている。キャリアガス供給部11は、キャリアガスを貯蔵するキャリアガスボンベ12と、キャリアガスをキャリアガスボンベから二流体ノズルへ供給するためのキャリアガス供



給管13と、キャリアガス供給管13に設けられたキャリアガス供給バルブ14から構成されている。そして供給されるキャリアガスの圧力と流量は、減圧弁とフローメータ（図示せず）で制御できるようになっている。

【0028】（生体物質含有液供給機構）生体物質含有液供給機構5は、供給する生体物質含有液を充填するための生体物質含有液充填容器15と、生体物質含有液充填容器15から前記二流体ノズル2へ生体物質含有液を供給するための生体物質含有液供給管16と、生体物質含有液供給管に設けられた生体物質含有液供給バルブ17とから構成されている。また本実施例においてノズル内部洗浄機構6は洗浄液溜め18からなり、生体物質含有液供給機構5と一体化されており、生体物質含有液充填容器15と洗浄液溜め18には、圧力印加部19が接続されている。この圧力印加部19は必要に応じて生体物質含有液と洗浄液の一方または両方の圧力と流量を制御するためのものである。生体物質含有液の洗浄液の一方または両方の圧力と流量を制御する方法としては、例えば、通常 $5\text{ kg/cm}^2$ 以下、好ましくは $3\text{ kg/cm}^2$ 以下の圧力となるように制御することが好ましく、その手段は自動、半自動、手動のいずれでもよい。同様に、該キャリアガスと該液体の圧力と流量もそれぞれ独立に、またはある相関をもった適当な値で供給される。

【0029】前記ノズル内部洗浄機構6は、二流体ノズル2内部及び生体物質含有液供給管16の洗浄を行うためのもので、生体物質含有液の供給を止め、洗浄液溜め18から洗浄液を供給し、例えば該容器4と同様な構成の洗浄用容器（図示せず）に噴射することによって行うことができるようになっている。また、ノズル内部洗浄機構6としては、洗浄液に代えて、気体を流す構成としてもよい。この場合の気体としては、キャリアガスと同種あるいは異種の乾燥ガスなどが用いられる。特に大量の生体物質含有液の凍結乾燥を連続的に行う場合、例えば、大きな容器に大量の生体物質含有液を噴霧して凍結乾燥を行う場合、多数の容器に生体物質含有液を分注して凍結乾燥を行う場合、あるいは組成の異なる生体物質含有液を連続して凍結乾燥を行う場合には、二流体ノズル2内部あるいは生体物質含有液供給管16内部を適宜洗浄することが必要であり、このノズル内部洗浄機構が不可欠なものとなる。

【0030】（容器）容器3は、容器3内部を密閉可能とする容器蓋20を備えており、密閉状態で二流体ノズル2の先端が容器内に設置されるようになっている。容器3の構成としては、冷媒21に直接接触された容器自体の内部に、飛散噴霧された生体物質含有液が蓄積されるような構成であってもよいし、また容器3内壁部に密着してプラスチック等のフレキシブルな素材からなるフレキシブル容器（図示せず）が配置されて、このフレキシブル容器内部に飛散噴霧された生体物質含有液が蓄

積され、該フレキシブル容器は冷媒と間接的に接触するような構成であってもよい。後者の場合、該容器内壁に接して配置されるフレキシブル容器としては通常使用されている輸血用プラスチックバッグ素材を好適に用いることができる。このような輸血用プラスチックバッグを使用することは、凍結及び／または乾燥処理の後、外気に触れることなく取り出して、別の保存容器（図示せず）に貯蔵できる等、乾燥・保存の一連の製造に適するばかりでなく、大量・低価格化にも通じる。

【0031】容器3は金属性であっても、他の素材であってもよく、要は熱伝導のよい材料で構成されたものであればよいが、容器3や容器3の内部に設けられる部材のすべてまたはその一部、特にノズル面や蓋の部分には、液体に対するはっ水性、または超はっ水性を持つ材料の使用が望ましい。はっ水性、または超はっ水性材料とは、水に対する接触角 $110^\circ$ 以上、または $140^\circ$ を越える物質をいい、例えばフッ素系材料やシリコン系材料、及びそれらの複合体で構成される。

【0032】（冷却機構）前記凍結機構は、冷媒21を用いた冷却機構22を備えており、容器3を冷媒21により冷却できるようになっている。冷却機構22としては、液体窒素、液体ヘリウム、液体二酸化炭素、または他の冷媒を保持またはフローを利用したものであって、混合噴霧された生体物質含有液を、容器3を介して急速に冷却可能な機構であればよいが、冷媒21としては液体窒素等が好ましく使用される。液体窒素は、 $-196^\circ\text{C}$ 付近の極低温であるので、これを冷媒21に用いることにより混合噴霧された生体物質含有液を容器3を介して効果的に冷却することができる。また生体物質含有液の凍結処理後、昇華過程を高効率で行なうためには、該容器3を加熱するための手段（図示せず）を設けられていてもよい。その加熱手段は通常のものでよい。

【0033】（キャリアガス後処理部）前記容器蓋20を貫通して設けられたキャリアガス排気機構9を介して、容器3内部とキャリアガス後処理部4がバルブ23により開閉可能に接続されている。キャリアガス後処理部4は、キャリアガスフィルタ24、25から構成され、バルブ23を解放したときにキャリアガスが容器3内から、キャリアガス排気機構9、キャリアガスフィルタ24、キャリアガスフィルタ25の順に通過して、含有していた液体や雑菌などが除去された後、キャリアガス放出口26から排出されるようになっている。キャリアガスフィルタ24は、 $50\text{ mOsm}$ （ミリオズモル）以下の浸透圧の水溶液または水、及び／または消毒液中をバブリングさせる構造体で構成してもよい。該水溶液及び／または消毒液は、凍結用容器に捕えられなかった生体物質含有液を溶解または溶血させ、及び／または滅菌消毒することを意図するものである。具体的には、該消毒液としては例えば、次亜塩素酸ソーダなどが使用される。キャリアガスフィルタ25は、消毒用フィルタ

またはエアフィルタとしてもよい。

【0034】(乾燥機構)前記容器の蓋を貫通して設けられた脱気管27を介して、容器3内部と真空ポンプ28がバルブ29により開閉可能に接続されており、バルブ29を開いて、真空ポンプ28を作動させれば、容器3内部で飛散噴霧された生体物質含有液を乾燥できるようになっている。

【0035】次に本発明の装置を用いて、細胞を含む血液成分(以下血液と略記する)を凍結乾燥する方法について説明する。凍結される血液は、以下に述べる前処理を経て使用することが好ましい。まず採血された血液から遠心分離等の方法によってたとえばヘマトクリット値55~90%の濃厚赤血球を得る。ついで濃厚赤血球と前処理液とを適当量混合(混和)する。前処理液の例としては、例えば、先願の特願平7-32718号に記載されている通り、糖類、バイオリマー、又は酸若しくは酸の塩のうち少なくとも1種類を含有してなる溶液でよい。濃厚赤血球と前処理液の混合の手段としては、常法でよく、例えばかくはん、振とう等がある。また、混合の手段も当該血液を前処理液に注入する方法でも、その逆の方法であってもよい。好ましくは、該血液中に前処理液を混和しながら加える。

【0036】前記前処理液に含まれる糖類の例としては、マンノース、キシロース、グルコース、トレハロース、スクロース、マルトースから選ばれた糖類を少なくとも一種以上含むものが挙げられる。また前記前処理液に含まれるバイオリマーの例としては、デキストラン、リン酸エステル塩、ポリビニルピロリドン(PVP)、アルブミンから選ばれたバイオリマーを少なくとも一種以上含むものが挙げられる。また、前記前処理液に含まれる酸若しくは酸の塩の例としては、フィチン酸(別名、イノシトールヘキサリン酸: IHP)、ピロリン酸塩、アデノシン三リン酸(ATP)、2,3-ジホスホグリセリン(2,3-DPG)、から選ばれた物質を少なくとも一種以上含むものが挙げられる。前処理液のpHについては、4から9の間に制御する。好ましくは7.0~8.0の間とする。例えばりん酸水素二ナトリウム( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )とりん酸二水素カリウム( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )からなる緩衝液に生理的電解質物質を加えたりん酸バッファに、前記糖類、バイオリマー、酸若しくは酸の塩のいずれか1種類以上を添加して、最終的に、そのpHが4から9の間、好ましくは7.0~8.0の間にくるようにする。

【0037】こうして前処理された血液を、血液充填容器15に充填する。ついで、キャリアガスと血液を各々バルブ14, 17の操作により二流体ノズル2へ供給し、容器3内へ混合噴霧する。ここでキャリアガスの圧力と流量は減圧弁とフローメータ(図示せず)で制御し、血液の供給圧力と流量も同様に圧力印加部19によって制御する。圧力印加部19によりキャリアガスと血

液の圧力と流量はそれぞれ独立に、またはある相関をもった適当な値で供給される。こうして容器3内へ混合噴霧された血液は、微粒子状、好ましくは数10ミクロン径の微粒子状となって、容器3の内壁に付着し瞬間急激に凍結される。

【0038】前記噴霧された微粒子状液体のうち、キャリアガスはキャリアガス排気機構9を経てキャリアガスフィルタ24、25へと導かれ、凍結用容器に捕らえられなかった血液が溶血され、かつ/または滅菌消毒された後、大気中に排気される。容器内での微粒子化及び凍結処理の後、キャリアガス及び血液供給のためのバルブ14、17とキャリアガス排気のためのバルブ23を閉じる。ついで容器3を冷却機構22と分離する。ついで脱気管27のバルブ29を開き、真空ポンプ28によって脱気する。このとき、凍結された血液は氷点下にあり、特に冷媒に液体窒素を用いた場合には初期には極低温にあるので、いわゆる昇華過程で脱水化される。また必要に応じて昇華の効率を高めるため、容器3をヒータ等(図示せず)で加熱してもよい。

【0039】以上の手順で血液の凍結及び乾燥が終了し、凍結乾燥血液を得ることができる。こうして得られた凍結乾燥血液は、例えば一般の冷蔵庫(温度5℃)で保存すれば良く、使用時に、例えば前記前処理液と同様の組成の戻し液で戻し、生理食塩水などで洗浄後、実際の輸血に供することができる。以上、本発明の生体物質含有液凍結乾燥装置について、血液成分の凍結乾燥を例にとって説明したが、その他の生体物質含有液、例えば、リンパ液や、組織液や、あるいは組織の一部を含む液体などについても同様にして凍結乾燥を行うことができる。

【0040】図10ないし図13は、本発明の生体物質含有液凍結乾燥装置の別の好適な実施態様を示すものである。図10ないし図13に示した装置は、二流体ノズル2での氷結を防止するための前記加熱部8(加熱用ヒータ31)に、該加熱用ヒータ31の温度を検知するための温度センサ32および該加熱用ヒータ31の温度を所定の温度範囲内に制御するための温度制御部33が接続され、かつ二流体ノズル2と、加熱用ヒータ31と、温度センサ32とが同一のハウジング34内に収納されてノズルアッセンブリ35を形成した装置の一例を示しており、図10はノズルアッセンブリ35の斜視図、図11はノズルアッセンブリ35の断面図、図12はこのノズルアッセンブリ35を備えた装置の側面図である。

【0041】ハウジング34は、上下に開口した略円筒体で、好ましくは金属製のものである。ハウジング34の底部(先端部)は略円錐状となっており、ハウジング34の中間部には複数の通気孔36…が穿設され、ハウジング34の上方開口部には、Oリング37を挟んで該上方開口部にキャップ38が嵌合され、ハウジング内部に空間部41が形成されている。ハウジング34の底部



中央には、二流体ノズル2がその先端を下方に向けて嵌合されている。またキャップ38には、5つの孔が穿孔され、各々キャリアガス供給管13と生体物質含有液供給管16、排気機構(排気管)9、センサ導線39、ヒータ導線40が挿通されている。このうち前記キャリアガス供給管13と生体物質含有液供給管16はさらに下方まで延びて二流体ノズル2の基端側に接続されており、センサ導線39は後述する温度センサ32に、ヒータ導線40は加熱ヒータ31に各々接続されている。

【0042】図10および図11に示した例でも、図9に示した例と同様に、キャリアガス供給管13の他方の端はキャリアガスポンプに、生体物質含有液供給管16の他方の端は生体物質含有液充填容器および/または洗浄液溜めに、また排気管9はキャリアガス後処理部に接続されている(図示せず)。ハウジング34に穿設された通気孔36…は、噴霧後のキャリアガスを容器外へ排気するために容器内部からハウジング内部の空間部41へ導くためのものである。すなわち、通気孔36…と排気管9によりハウジング34内外が連通しており、排気管9は排気機構(図示せず)に接続されているので、図11で矢印で示すように、通気孔36…、ハウジング内部空間部41、排気管9を経て、噴霧したキャリアガスを容器3外に排気させる排気路42が形成されている。この排気路42を設けることにより、小さな密閉容器中への噴霧が可能となる。大きな容器中に噴霧する場合には通気孔36…または排気管9の数を増やしても良い。

【0043】加熱用ヒータ31は、二流体ノズル2の外周面と、ハウジング内部空間部41に面した生体物質含有液供給管16の外周面にコイル状に巻着されつつ上方に延びて、ヒータ導線40を介して温度制御部33に接続されている。加熱用ヒータ31は、極低温に冷やされた容器に対向している二流体ノズル2の氷結防止を主たる目的としているので、図11に示すように二流体ノズル2の周囲に密に巻着されることが好ましいが、前述したように細胞を構成する脂質のガラス転移点 $T_g$ を考慮すると $T_g$ 以上で生体細胞温度以下、好ましくは $20\sim 37^\circ\text{C}$ の範囲に制御する必要がある。また、加熱用ヒータ31をその上方の生体物質含有液供給管16の周囲に巻着することで、排気路42の加熱も実現し、排気路42の氷結防止を兼ねることができる。

【0044】前記温度センサ32は二流体ノズル2の先端付近に位置するように設けられるとともに、センサ導線39を介して温度制御部33に接続され、二流体ノズル2の先端の温度を検知して温度制御部33に信号を送るようになっている。温度制御部33は、温度センサ32からの信号を受け、所定の設定温度との差を検出して、所定の温度範囲、通常は $0^\circ\text{C}$ 以上かつ $40^\circ\text{C}$ 以下、好ましくは生体細胞を構成する脂質の $T_g$ 以上生体細胞の温度以下、例えばヒトの赤血球の場合には $20^\circ\text{C}$ 以上 $37^\circ\text{C}$ 以下に入るように加熱用ヒータ31に供給する電

流を制御する。その制御方式はいずれの方法でもよく、たとえばPID制御であっても良い。こうして二流体ノズル2が適当な温度を保持するように制御され、生体物質含有液の二流体ノズル2中での凍結を防止できるようになっている。

【0045】容器3は、容器固定具46で固定される。一方、ハウジング34は、アーム43に支持されており、このアーム43は回転支柱44、モータ45などに接続されていて(図12参照)、モータ45を駆動させて、回転支柱44およびアーム43を介してノズルアッセンブリ35を上下、左右、回転の少なくともいずれか一方方向に移動させることができるようになっていて、ノズルアッセンブリ35の容器3への挿入および抜脱を行うようになっている。ここでノズルアッセンブリ35は、容器固定具46の上方から、アーム43の下降に伴って、パッキング(リング)47を挟んで、容器3上方開口部に挿入される構造となっており、生体物質含有液とキャリアガスの混合噴霧時には、パッキング47によって容器3内の密閉が保たれる。このため生体物質含有液噴霧のため同伴したキャリアガスは、生体物質含有液凍結の後、前記排気路42、すなわち通気孔36…、ハウジング内部空間部41、排気管9を通して排気されるという流体の流れが実現される。その間二流体ノズル2は常に一定の温度範囲に保って制御されているため、凍結することなく安定な噴霧動作を提供できる。

【0046】図12は、一連の操作で複数の容器3に分注して同時に真空乾燥を行うことのできる装置の一例を示している。図12に示す装置は、冷媒槽48と蓋49からなるチャンバ50と、チャンバ50の内部に取り付けられた容器固定具46、ノズルアッセンブリ35、ノズルアッセンブリの着脱を行うノズル着脱機構51、真空乾燥時の容器の温度を制御する容器温度制御機構53から概略構成されている。容器固定具46は、図13に示すように、複数の容器取付孔52…が穿孔された板状のもので、チャンバ50内部中央付近に水平に取り付けられている。容器取付孔52…には、ネジ部が形成されていて、容器がこのネジ部との螺合により、少なくとも容器3先端が冷媒21に浸るような位置に取り付けられるようになっている。このように容器固定具46に複数の容器取付孔52…が形成されているので、複数の容器(図示せず)の取り付けが可能になっている。容器取付孔52…の個数は任意の数に設定でき、その配置も同一円周上に限られず、直線上、曲線上に配置した構成であっても良い。

【0047】ノズル着脱機構51は、アーム43、回転支柱44、モータ45から構成されている。ノズルアッセンブリ35は、上述のごとく、アーム43で支持されるとともに、アーム43は回転支柱44、モータ45によって上下移動、左右移動、回転が可能になっていて、ノズルアッセンブリ35の所定の容器上への位置決め、

挿入、抜脱、隣の容器上へ位置決め動作を連続して繰り返すように構成されている。図13に示した例では、容器3…は容器取付具46上に同一円周上に配置されているので、アーム43の上下移動および回転により、連続してノズルアッセンブリ35の挿入、抜脱を行うことができる。さらに図12に示した装置には図示しない乾燥機構が接続されていて、チャンバ50内部全体の真空乾燥ができるようになっている。あるいは、噴霧・凍結終了後、前記ノズルアッセンブリ35をはずした個々の容器3に、チューブが挿通された蓋（図示せず）をはめるキャッピング機構（図示せず）を設けて、このチューブに乾燥機構を接続して、容器3内部を真空乾燥できるように構成しても良い。

【0048】真空乾燥時に容器3の温度を制御するための、容器温度制御機構53としては、凍結時に用いた液体窒素などの冷媒をそのまま用いることもできるが、好ましくはペルチエ素子などを用いて温度を制御する方法であっても良い。この温度制御は真空乾燥時の昇華過程の実行と効率を決めるパラメータであり、一般に昇華が行われる温度範囲であれば温度が高いほど効率はよいので必要に応じてヒータ等の加熱手段と併用して用いられても良い。ペルチエ素子にはこれに電流を供給する手段が接続されている（図示せず）。

【0049】次に図10ないし図12に示すノズルアッセンブリ35の使用方法について説明する。まず容器3を冷媒21に浸るようにして取り付け、モータ45を駆動して、回転支柱44とアーム43を動かしてノズルアッセンブリ35を位置決めして挿入する。上述の方法で前処理され、シリンジ、血液パック等の生体物質含有液充填容器に充填された生体物質含有液は、生体物質含有液供給管16を介して、またキャリアガスはボンベなどの供給部からキャリアガス供給管13を介して、二流体ノズル2に供給し、容器3内に噴霧する。

【0050】容器3は噴霧の間は冷媒21によって、0℃以下に、好ましくは液体窒素を用いて-196℃に冷却されており、噴霧される生体物質含有液は0～40℃の温度から、-196℃へと超急冷速度による瞬間凍結が実現する。同時に排気管9に取り付けられたバルブ（図示せず）を開くと、噴霧された流体（生体物質含有液）の一部であるキャリアガスは、図11において矢印に示すように容器3内部から、ハウジング34に形成された通気孔36…、ハウジング内部空間部41、排気管9を経て排気される。噴霧終了後、アーム43の上方移動により、ノズルアッセンブリ35を容器から抜き、ついでアーム43と回転支柱44を回転させて、隣接する容器の上方で位置決めした後、アーム43を下降させて容器にノズルアッセンブリ35を挿入し、同様の操作を繰り返す。こうして各容器中への噴霧が断続的に実行される。最後の容器への噴霧が終了し、ノズルアッセンブリ35を最後の容器から抜いた後、乾燥機構を作動させ

バルブを開くことによって、各容器を取り付けたままチャンバ内を一齐に真空乾燥する。

【0051】あるいは、キャッピング機構を備えた装置の場合は、このキャッピング機構を作動させてチューブが挿通された蓋を容器上方の開口部にはめ、このチューブに乾燥機構7を接続して、容器内部を真空乾燥してもよい。真空乾燥時にも必要に応じて、凍結時の冷媒21を用いて0℃以下で温度制御するかあるいは、ペルチエ素子などを用いて温度を制御する。一般に昇華が行われる温度範囲であれば温度が高いほど効率はよいので必要に応じてヒータ等の加熱手段と併用しても良い。

【0052】

【実施例】以下、本発明を詳しく説明する。図1ないし図3に示した構成の二流体ノズル（液体噴射口径1.5mm、螺旋状溝ピッチ2mm、螺旋状溝深さ0.8mm）を作製した。この二流体ノズルを用い、気体は乾燥した高純度窒素を用いて、気体圧力を変化させて、ヘマトクリット40%から60%の赤血球浮遊液の微粒子化を行った。生成した微粒子の粒径の計測をレーザ光散乱を用いた粒度分布測定装置を用いて行った。この測定原理は公知のものであり、微粒子化した粒子にレーザ光をあて、粒子から散乱した散乱パターンをディテクタで検出し、このパターンに合う粒度分布関数（ロージン・ラムラー関数、等）を求め、その最適パラメータを計算で求めた。平均粒径と加圧気体圧力の関係は、図14において大きく略四片形で囲んだa領域（a1領域、a2領域、a3領域）の範囲となった。

【0053】一方、比較例として特公平4-21551号公報記載の二流体ノズル（噴射口の口径1.2mm）を使用し、同様の実験を行った。液体には水およびヘマトクリット40%から60%の赤血球浮遊液を用いた。気体圧力と平均粒径の関係を示すと、図14において、水ではb領域（右上がり斜線で示した領域）、ヘマトクリット40%から60%の赤血球浮遊液ではc領域（縦線で示した領域）となった。c領域における加圧気体圧力3kg/cm<sup>2</sup>以上の場合は室温で微粒子化したあとすぐに容器に回収した（凍結乾燥せず）が、赤血球細胞膜が壊れて中のヘモグロビンが出てしまう、いわゆる溶血が多く、回収率が低下したことから、生体細胞を有する液を対象とした場合には不適当であることがわかった。従って、上記赤血球浮遊液の場合、加圧気体圧力が0.8-3kg/cm<sup>2</sup>の範囲で平均粒径15ミクロン程度の微粒子化が可能であった。しかも、噴射口の口径を大きくすれば微粒子粒径は大きくできることから、前記従来の二流体ノズルを用いても、0.8-3kg/cm<sup>2</sup>の範囲の気体加圧圧力の条件で15ミクロン程度以上の平均粒径の微粒子化が可能であることがわかった。

【0054】図14において、a領域は本発明の実施例の二流体ノズルを用いたヘマトクリット40%から60%の赤血球浮遊液の微粒子化で得られた範囲、c領域は

従来の二流体ノズルを用いたヘマトクリット40%から60%の赤血球浮遊液の微粒子化で得られた範囲を示すが、これらを比較すると、a1領域(右下がり斜線で示した範囲)とa2領域(交差斜線で示した範囲)が、本発明の実施例の二流体ノズル(液体噴射口の口径1.5mmのもの)で初めて達成できた微粒子化の範囲である。

【0055】一見してわかるように、噴射口の口径を大きくしても加圧気体圧力が0.1から3kg/cm<sup>2</sup>と、従来の二流体ノズルに比べて微粒子化の実現可能性が広がる(a1領域)。さらに噴射口の口径を大きくしても加圧気体圧力が0.1から0.8kg/cm<sup>2</sup>と低い範囲(a2領域)で、微粒子化が可能である。このように、本発明の実施例の二流体ノズルでは大きさが異なる各生物細胞に応じた微粒子化が可能であることがわかる。ちなみに、生物細胞の代表的なサイズ(直径)は人の赤血球(erythrocyte)は7-8ミクロン、リンパ球(lymphocyte)が11-15ミクロン、単球(monocyte)が15-20ミクロン、マウスの卵細胞(oocyte)は約50ミクロン程度である。さらに従来の二流体ノズルでは、水の微粒子化においてもb領域の範囲までしか粒子サイズを下げられないのに対し、a1領域はb領域の粒子サイズの下限を下回る範囲を含み、しかもその範囲は低い気体圧力で実現していることから、低圧力で粒子サイズが小さい微粒子化が可能であるという本発明の実施例の二流体ノズルの特性が確かめられた。

【0056】また、当然のこととして噴射口の口径を大きくすれば、従来の二流体ノズルで実現可能な範囲の微粒子化もできる(a3領域(a領域からa1領域とa2領域を除いた範囲))が、その場合も、同じ気体圧力でより平均粒径の小さい微粒子が得られる。例えば、ヘマトクリット値40%から60%の赤血球浮遊液を用いた場合、加圧気体圧力1kg/cm<sup>2</sup>の場合、液体噴射口近傍に旋回手段を有していない従来型の二流体ノズル(液体噴射口径1.2mm)を使用した場合には、平均粒径30μmであったが、本発明の二流体ノズル(液体噴射口径1.5mm、螺旋状溝ピッチ2mm、螺旋状溝深さ0.8mm)を使用した場合には、平均粒径が20-30%低下することが確かめられた。ここで、螺旋状溝の深さまたは螺旋状フィンの高さは、微粒子化する目的、流体の性質、含有物の種類によって、種々の値を取り得る設計パラメータである。

【0057】本発明の実施例の二流体ノズルが従来のものと比べて特に微粒子化の効果が顕著であるのは、気体の旋回流と液体の渦流とが逆回転方向となっているため、同じ加圧気体圧力では液体シェアする力が効果的に作用して液体の粉碎効果が大きいためであると考えられる。また、同一粒径を発生する場合は、より小さい加圧気体圧力で微粒子化が可能となる。これは、生物細胞を

対象とする場合にはとくに有効である。以上述べたように、図14のa1領域は、従来の二流体ノズルでは微粒子化が不可能な領域であり、本発明の二流体ノズルの有用、有効性が発揮される範囲である。また、a2領域も従来の二流体ノズルでは微粒子化が不可能な領域であり、とくに低加圧気体圧力の条件で微粒子化が可能となり、この二流体ノズルの有用、有効性が発揮される範囲である。したがってa1領域とa2領域は生体細胞を含有する液、とくにソフトハンドエリングが必要な卵細胞や壊れやすい細胞の微粒子化に最適である。さらに、本二流体ノズルは、従来の二流体ノズルでも達成可能なa3領域での微粒子化も可能であるので、微粒子化における広い範囲での条件設定が可能である。

【0058】

【発明の効果】本発明の二流体ノズルにあっては、液体噴射孔にも旋回手段が設けられ、液体を旋回流として噴射できるために、従来と同一の気体圧力、液体流量の条件であっても、サイズの小さい微粒子が得られ、また逆に従来と同一の粒子サイズを得るためにより低い気体圧力やより小さい液体流量で微粒子化が実現可能である。このように本発明の二流体ノズルは微粒子化の条件が広いので、微粒子化する液体が、生体細胞含有液などの圧力に敏感な成分や構成物を含有する液体であっても、緩やかな条件で微粒子化を行うことが可能である。

【0059】また本発明の生体物質含有液凍結乾燥装置によれば、凍結乾燥生体物質含有液の滅菌性を維持しながら、一貫かつ連続的に生体物質含有液を凍結乾燥できる生体物質含有液凍結乾燥装置を得ることができるとともに、前記構成の二流体ノズルにより、目的とする生体物質の性質、粒径に合わせた条件で微粒子化を行うので、凍結乾燥中の生体物質の破壊、活性の低下を防止できる。

【0060】また二流体ノズルに加熱部を設けることにより、二流体ノズルの氷結を防止できるので、生体物質含有液の連続的な凍結乾燥が容易となる。また二流体ノズル内部または生体物質含有液供給管を洗浄するノズル内部洗浄機構や、ノズル表面をノズル表面洗浄機構を設けることにより、ノズルや管の目詰まりを防ぎ、生体物質含有液の連続的な凍結乾燥が容易となる。また、生体物質含有液の凍結乾燥容器が乾燥後は保存容器ともなるため、簡便でかつ滅菌構造をとり得る。また容器を加熱する機構を備えた乾燥機構を用いれば、昇華過程を高効率で行うことができる。

【0061】また、本発明の生体物質含有液凍結乾燥製造装置においては、前記二流体ノズルを加熱する加熱用ヒータと、該二流体ノズルの温度を検知する温度センサと、該二流体ノズルを一定の温度範囲内に制御する温度制御部を備えることにより、二流体ノズルを0℃~40℃、好ましくは20~37℃の安定な温度範囲下に保持することができ、連続または断続的な噴霧による製造が

容易となる。さらに、前記二流体ノズルと、前記加熱用ヒータと、前記温度センサとが同一ハウジング内に収納されてなるノズルアセンブリを構成することにより、容器への二流体ノズル、加熱用ヒータ、温度センサの着脱を簡便かつ迅速に行うことができ、生体物質含有液の凍結乾燥を連続的、効率的に行うことができる。前記ノズルアセンブリに、前記容器内に噴霧されたキャリアガスを前記容器外に排気する排気機構を具備することにより、小さな密閉容器中への噴霧が可能となる。

【0062】前記ノズルアセンブリと前記容器の一方または両方を上下、左右、および回転のうちの少なくとも一方向に移動させて、前記ノズルアセンブリの容器への挿入および抜脱を行うノズル着脱機構を構成することにより、複数の容器内への生体物質含有液の凍結乾燥を効率的に行うことができる。前記乾燥機構を、前記ノズルアセンブリが抜脱された容器内部を真空乾燥するように構成することにより、複数の容器について、凍結と乾燥を連続して行うことができ、複数の容器内への生体物質含有液の凍結乾燥を効率的に行うことができる。また、真空乾燥時の前記容器の温度を制御する容器温度制御機構、特に加熱用ヒータと冷却機構の少なくとも一方を備えた容器温度制御機構を設けることにより、昇華の効率を上げることができる。

【0063】本発明の二流体ノズルは、一般の液体の微粒子化に広く用いることができるが、圧力に敏感な成分や構成物を含有する液体の微粒子化に好適に用いることができる。したがって生物細胞などの生体物質の含有液の凍結乾燥などに適用することができる。加えて、本発明の凍結乾燥製造装置を用いれば、生体物質含有液の混合噴霧において、精密な粒子サイズコントロールが可能であるので、例えば得られた凍結乾燥血液は、溶血率が低く、輸血用血液の材料として適したものとなる。したがって例えば、自分の血液を保存しておいて必要なときに輸血する、いわゆる自己血輸血や、まれな血液型をもつ人が万一の場合に備えて貯血するまれ血、又は一般の輸血用血液、及びこれらの血液成分などの、長期保存に利用することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の二流体ノズルの一例を示す軸方向の断面図である。

【図2】 図1で示した二流体ノズルをX-X'方向に

切断した一部断面図である。

【図3】 図1で示した二流体ノズルの先端部分を拡大した断面図である。

【図4】 液体噴射孔および液体噴射口に設けた螺旋状溝の一例を示す断面図である。

【図5】 液体噴射孔および液体噴射口に設けた螺旋状フィンの一例を示す断面図である。

【図6】 液体噴射孔および液体噴射口に設けた螺旋状フィンの別の例を示す断面図である。

【図7】 螺旋状フィンが形成された筒状部材を液体噴射口に挿入した例を示す断面図である。

【図8】 本発明の生体物質含有液凍結乾燥装置の構成を示すための概略図である。

【図9】 本発明の生体物質含有液凍結乾燥装置の一実施例を示す構成図である。

【図10】 本発明の生体物質含有液凍結乾燥装置に用いられるノズルアセンブリの一例を示す斜視図である。

【図11】 図10に示したノズルアセンブリを容器に挿入した様子を示す一部断面図である。

【図12】 本発明の生体物質含有液凍結乾燥装置の一実施例を示すもので、容器およびノズルアセンブリの位置関係を示す側面図である。

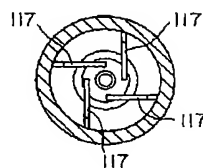
【図13】 本発明の生体物質含有液凍結乾燥装置の一実施例を示すもので、容器固定具の平面図である。

【図14】 実施例の結果を示すグラフである。

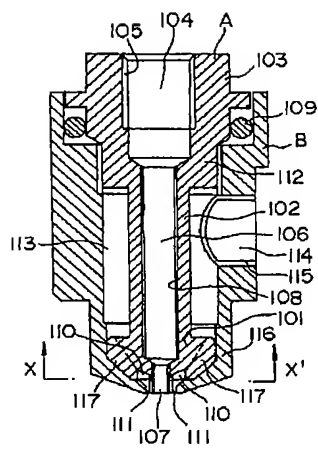
【符号の説明】

1…凍結機構、2…二流体ノズル、3…容器、4…キャリアガス後処理部、5…生物細胞含有液供給機構、6…ノズル内部洗浄機構、7…乾燥機構、8…加熱部、9…排気機構（排気管）、10…ノズル表面洗浄機構、11…キャリアガス供給部、19…圧力印加部、21…冷媒、22…冷却機構、24…キャリアガスフィルタ、25…キャリアガスフィルタ、31…加熱用ヒータ、32…温度センサ、33…温度制御部、34…ハウジング、35…ノズルアセンブリ、36…通気孔、51…ノズル着脱機構、53…容器温度制御機構、106…液体送給孔、107…液体噴射口、108…螺旋状溝、110…渦流室、111…気体噴射口、117…旋回導孔、118…螺旋状フィン

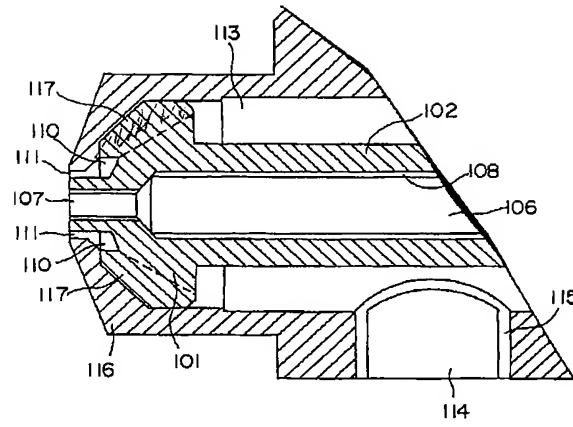
【図2】



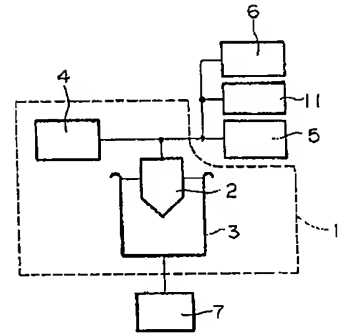
【図1】



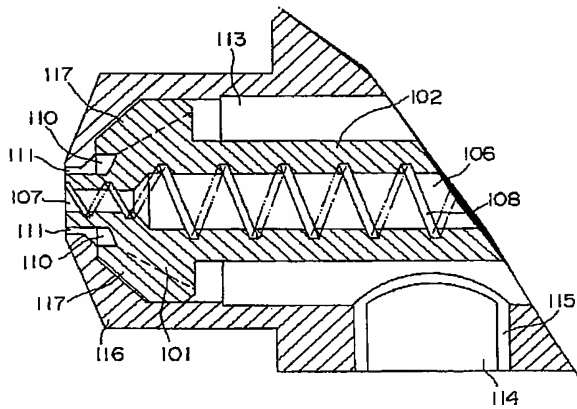
【図3】



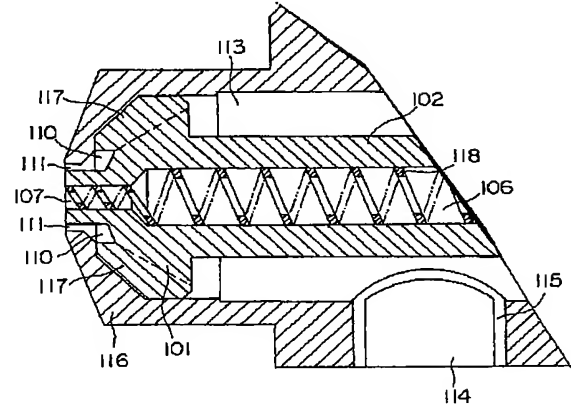
【図8】



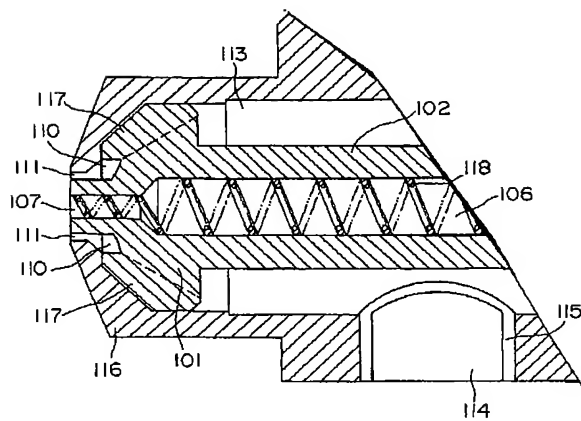
【図4】



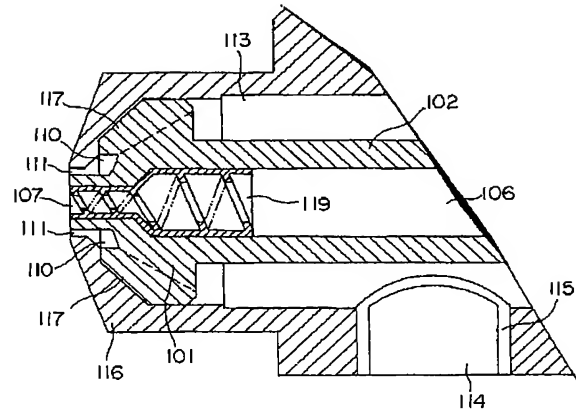
【図5】



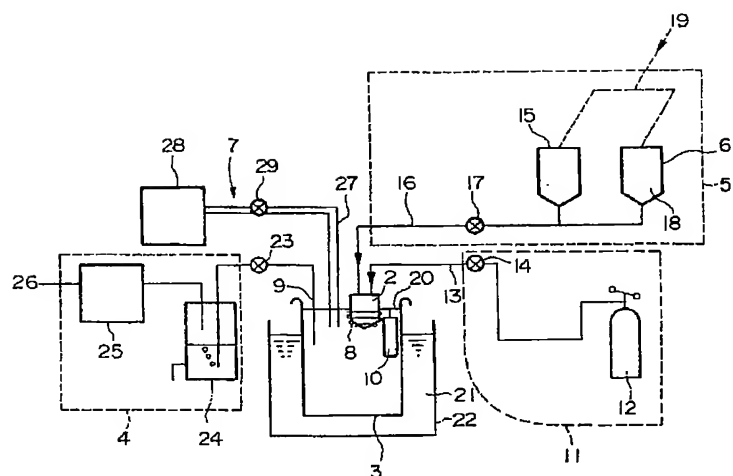
【図6】



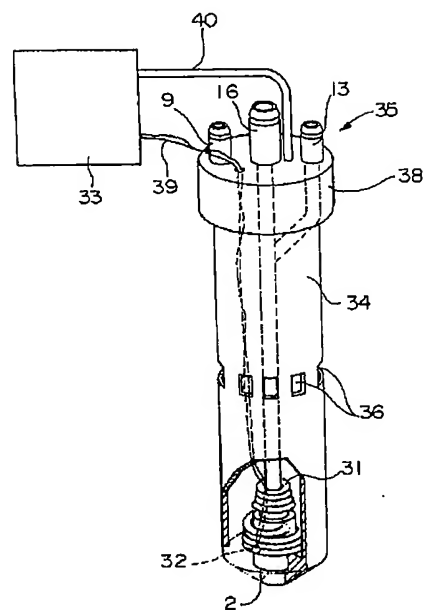
【図7】



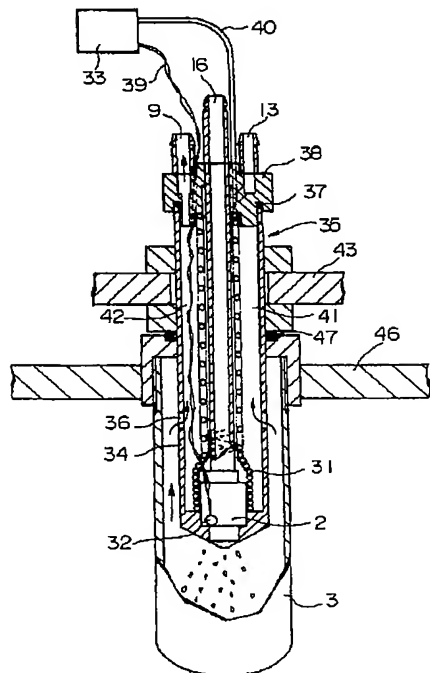
【図9】



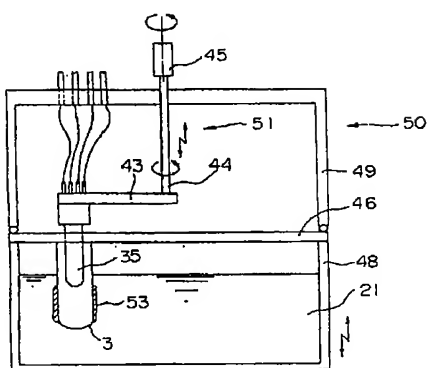
【図10】



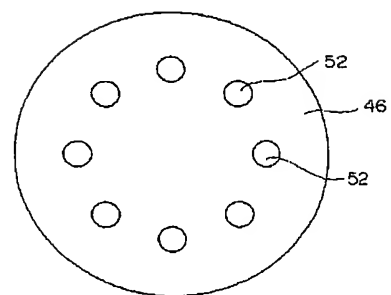
【図 1 1】



【图 12】

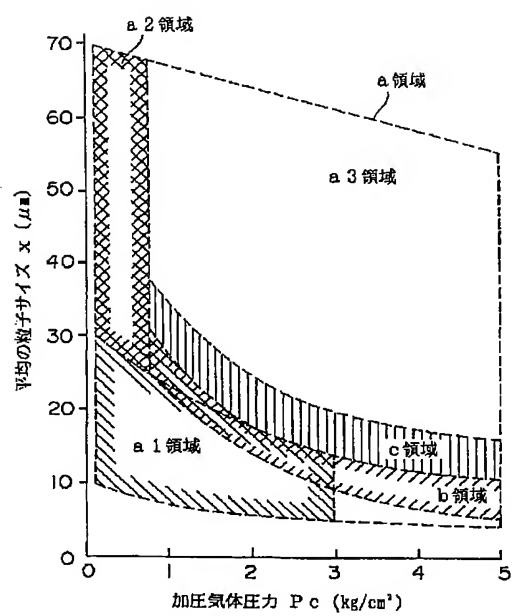


【图 13】





【図14】



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-197145

(43)Date of publication of application : 31.07.1998

(51)Int.Cl.

F26B 5/06

A61K 35/14

F26B 17/24

(21)Application number : 08-350593

(71)Applicant : NIPPON TELEGR &amp; TELEPH CORP &lt;NTT&gt;

(22)Date of filing : 27.12.1996

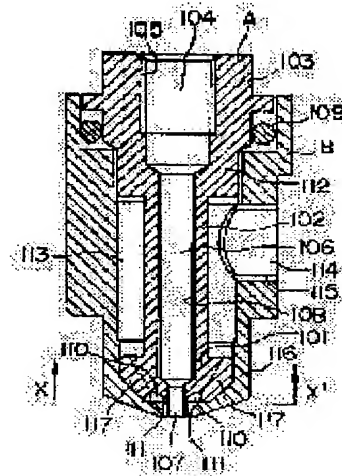
(72)Inventor : IIJIMA TETSUO

(54) DOUBLE FLUID NOZZLE AND DEVICE FOR FREEZING AND DRYING LIQUID WITH LIVING SUBSTANCE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To atomize a liquid to be atomized widely in response to characteristic of the liquid to be atomized or a particle diameter range of atomization by a method wherein a second injection hole is arranged at an outer circumference flow of a first injection hole and a circulating means for making a circulating of each of gas and liquid is arranged at forward portions of these first and second injection holes.

SOLUTION: A liquid feeding hole 10b of slight fine diameter subsequent to a liquid feeding hole 104 of a base section 103 is formed and an extremity end of an intermediate section 102 of the base section 103 forms an extremity end head part 101 of which diameter is expanded. A first injection hole 107 for injecting liquid inside the extremity end head 101 is formed. Then, an annular vortex flow chamber 110 is formed at an outer circumference of the first liquid injection hole 107 and a forward part of the vortex flow chamber 110 is communicated with a second injection hole 111 of narrow clearance for injecting annular gas. Forward portions of these first and second injection holes 107 and 111 and provided with whirling means 108 and 117 for making each of whirling flows of gas and liquid. With such an arrangement as above, it becomes possible to perform an atomization under a moderate condition.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 15.12.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3594751

[Date of registration] 10.09.2004

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

## \* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\* shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

## CLAIMS

## [Claim(s)]

[Claim 1] The two fluid nozzle which it is the two fluid nozzle which mixes a liquid and a gas at high speed and atomizes a liquid, and has the 1st nozzle which injects a liquid, and the 2nd nozzle which injects a gas, and the 2nd nozzle is prepared in the periphery of the 1st nozzle, and is characterized by establishing the revolution means of these 1st and 2nd nozzles which makes a gas and a liquid a revolution style at a front part, respectively at least.

[Claim 2] The two fluid nozzle according to claim 1 to which said revolution means makes the revolution style of a gas and a liquid the direction of inverse rotation mutually.

[Claim 3] The two fluid nozzle according to claim 1 or 2 characterized by establishing each revolution means near the injection tip at the tip of said 1st nozzle.

[Claim 4] Fluid injection opening with which, as for said two fluid nozzle, the spiral slot or the spiral fin was prepared in the near, The annular vortex chamber formed in the location which encloses this fluid injection opening, and two or more revolution pilot holes which introduce a high-speed flow into a vortex chamber that it extends in a curled form at a vortex chamber, and a high-speed revolution style should be generated to the vortex interior of a room, Claim 1 characterized by having the annular gas injection tip which carries out injection formation of the high-speed vortex of the tapering cone form which has a focus ahead of said fluid injection tip of said vortex chamber thru/or the two fluid nozzle of three given in any 1 term.

[Claim 5] In the biological substance content liquid freeze dryer which performs freezing and desiccation of biological substance content liquid The biological substance content liquid feeder style which supplies biological substance content liquid, and the two fluid nozzle which mixes the biological substance content liquid and carrier gas which were supplied from this biological substance content liquid feeder style at high speed, and atomizes biological substance content liquid, The freezing device in which this biological substance content liquid that it atomized is frozen, and the interior soaping-machine style of a nozzle which washes the biological substance content liquid which passed the penetrant remover or the gas to said two fluid nozzle, and adhered to the interior of said two fluid nozzle, It has the dryer style to which the moisture in the container which holds and saves the frozen biological substance content liquid, and this container is made to sublimate. Said two fluid nozzle It has the 1st nozzle which injects biological substance content liquid, and the 2nd nozzle which injects carrier gas. The biological substance content liquid freeze dryer which the 2nd nozzle is prepared in the periphery of the 1st nozzle, and is characterized by establishing the revolution means of these 1st and 2nd nozzles which makes a revolution style carrier gas and biological substance content liquid at a front part, respectively at least.

[Claim 6] The biological substance content liquid freeze dryer according to claim 5 with which said revolution means makes mutually the revolution style of carrier gas and biological substance content liquid the direction of inverse rotation.

[Claim 7] The biological substance content liquid freeze dryer according to claim 5 or 6 characterized by establishing each revolution means near the injection tip at the tip of said 1st nozzle.

[Claim 8] Fluid injection opening with which, as for said two fluid nozzle, the spiral slot or the spiral fin was prepared in the near, The annular vortex chamber formed in the location which encloses fluid injection opening, and two or more revolution pilot holes which introduce a high-speed flow into a vortex chamber that it extends in a curled form at a vortex chamber, and a high-speed revolution style should be generated to the vortex interior of a room, Claim 5 characterized by having the annular gas injection tip which carries out injection formation of the high-speed vortex of the tapering cone form which has a focus ahead of said fluid injection tip of said vortex chamber thru/or the biological substance content liquid freeze dryer of seven given in any 1 term.

[Claim 9] Claim 5 characterized by having adjoined said two fluid nozzle and preparing a heating unit thru/or the biological substance content liquid freeze dryer of eight given in any 1 term.

[Claim 10] Claim 5 characterized by preparing the nozzle surface soaping-machine style which washes said two fluid nozzle front face thru/or the biological substance content liquid freeze dryer of nine given in any 1 term.

[Claim 11] They are claim 5 characterized by having equipped said freezing device with the cooler style which used the refrigerant, and equipping this cooler style with the device in which the biological substance content liquid frozen and this refrigerant are contacted indirectly thru/or the biological substance content liquid freeze dryer of ten given in any 1 term.

[Claim 12] Said biological substance content liquid feeder style is claim 5 characterized by having the pressure impression section which presses biological substance content liquid fit to a two fluid nozzle thru/or the biological substance content liquid freeze dryer of 11 given in any 1 term.

[Claim 13] Said freezing device is claim 5 characterized by having at least one of the sterilizer style which sterilizes the gas exhausted from said container, the sterilization device which sterilizes the gas exhausted from said container, and the water absorption filter styles which remove a liquid from the gas exhausted from said container thru/or the biological substance content liquid freeze dryer of 12 given in any 1 term.

[Claim 14] Said container is claim 5 characterized by consisting of the structure which touches a refrigerant directly or indirectly thru/or the biological substance content liquid freeze dryer of 13 given in any 1 term.

[Claim 15] Claim 5 characterized by using the member which has water repellence in all inside said container, or its part thru/or the biological substance content liquid freeze dryer of 14 given in any 1 term.

[Claim 16] Said dryer style is claim 5 characterized by having a heating means to heat this container thru/or the biological substance content liquid freeze dryer of 15 given in any 1 term.

[Claim 17] The heater for heating which heats said two fluid nozzle, the temperature sensor which detects the temperature of this two fluid nozzle, claim 5 characterized by having the temperature control section which controls this two fluid nozzle in a

fixed temperature requirement, or the biological substance content liquid freeze dryer of 16 given in any 1 term.

[Claim 18] The biological substance content liquid freeze dryer according to claim 17 characterized by having the nozzle assembly which comes to contain said two fluid nozzle, said heater for heating, and said temperature sensor in the same housing.

<BR> [Claim 19] The biological substance content liquid freeze dryer according to claim 18 characterized by what an exhaust air means to exhaust out of said container possesses the carrier gas sprayed into said container by said nozzle assembly for.

[Claim 20] The biological substance content liquid freeze dryer according to claim 18 or 19 characterized by having the upper and lower sides, right and left, and the nozzle attachment-and-detachment device of the rotations in which make it move to an one direction at least, and insertion in the container of said nozzle assembly and pulling out are performed, for both said nozzle assemblies and said containers. [ both / one side or ]

[Claim 21] Said drier style is claim 18 characterized by being constituted so that the vacuum drying of the interior of a container where said nozzle assembly was pulled out may be carried out thru/or the biological substance content liquid freeze dryer of 20 given in any 1 term.

[Claim 22] Claim 5 characterized by having the container temperature control device which controls the temperature of said container at the time of a vacuum drying thru/or the biological substance content liquid freeze dryer of 21 given in any 1 term.

[Claim 23] Said container temperature control device is a biological substance content liquid freeze dryer according to claim 22 characterized by having at least one side of the heater for heating, and a cooler style.

[Claim 24] Said temperature control device is claim 22 characterized by providing a Peltier device thru/or a biological substance content liquid freeze dryer given in 23.

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

## [Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] About the biological substance content liquid freeze dryer which used the two fluid nozzle for atomization of a liquid, and it, especially, desired particle size is obtained by the low voltage force, and this invention relates to the two fluid nozzle suitable for atomization of biological substance content liquid, and the biological substance content liquid freeze dryer using it.

[0002]

[Description of the Prior Art] As the approach of other conventional atomization, there were a hydraulic spraying nozzle of 1 first-class object and a 2 two-phase-flow injection nozzle. 1) pressurizes a liquid without using a gas, and using a high-speed gas, the approach of making it blow off from the nozzle hole of small aperture through the letter path of revolution (spiral) and 2 blow a fluid, crush it, and atomize it by the nozzle hole. However, in any case, it is about 0.1mm, and spraying particle diameter cannot apply it to spraying of a smaller particle. Moreover, since share stress is received inside a high-pressure fluid, therefore a nozzle with the former nozzle, the latter has the process which breaks a fluid repeatedly with a high-speed gas, when aimed at the liquid containing the liquid containing a living body cell, a component sensitive to a pressure, or a structure, and all have a serious damage, it cannot use.

[0003] Moreover, since it does not generate only one particle at a time theoretically from the top where range is small, and an ultrasonic nozzle exhaust nozzle in order that the range of spraying may be dependent only on the momentum of spray droplets, although 3 supersonic-wave nozzle is also developed recently, only the sample of a minute amount can be processed very much, and it is not suitable for mass production. Moreover, the ventilation means was separately needed for enlarging range, and there was a fault that equipment became large-scale. The annular fault style room formed in the location which encloses fluid injection opening and fluid injection opening to these nozzles, Two or more revolution pilot holes which introduce a high-speed flow into a vortex chamber that it extends in a curled form at a vortex chamber, and a high-speed revolution style should be generated to the vortex interior of a room. It has the annular gas injection tip which carries out injection formation of the high-speed vortex of the tapering cone form which has a focus ahead of said fluid injection tip of said vortex chamber, and the two fluid nozzle in which several 10-micron atomization is possible is indicated by JP,4-21551,B. However, when the liquid which also atomizes the two fluid nozzle which makes this gas a high-speed revolution style is aimed at the liquid containing components and structures sensitive to a pressure, such as a living body cell, the damage by the pressure is produced and the range which can be used is limited.

[0004] On the other hand, as equipment for freezing biological substance content liquid, there was equipment which blood is made to atomize and is frozen by making it dropped into liquid nitrogen using a gas conventionally. For example, "research of erythrocyte cryopreservation by Droplet Freezing" Hokkaido medical journal by Tomoyoshi Sato, the 58th volume, No. 2, and the 144-153rd page (1983) have description. This equipment consists of double pipes which consist of an inner tube made from polyethylene with a bore of 0.4mm, and mantle tubing with a bore of 3mm which wraps this. Mantle tubing to a gas is introduced for blood from an inner tube, said inner-tube outgoing end section is made to generate negative pressure using Bernoulli's principle, blood is introduced into said inner-tube outgoing end, and it is dropped into the liquid nitrogen put on the bottom of it. The grain size of the dropped blood is decided by the diameter of said inner tube, and a dropping rate is decided by the flow rate of the gas passed in mantle tubing.

[0005] However, since it is the simple negative pressure method which used Bernoulli's principle, the equipment of atomization control which the former particle-izes and freezes blood is inadequate. Moreover, grain size was as large as 0.7mm - 2.8mm, and formation of a particle 0.5mm or less was impossible, and also in the case of a particle [ with a size of 0.5mm ], since the control was difficult, it had the fault that the survival rate of blood cells, such as an erythrocyte, was remarkable, and it was bad (the rate of hemolysis is high). Moreover, in order to dry the frozen blood, while making it it to be not only complicated, but move to a dryer from freezing equipment, it was difficult [ it / the actuation moved to another dryer was required, and ] to maintain the sterilization nature of freezing blood.

[0006]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] This invention can be widely atomized according to the property of the liquid for atomization, or the size range of atomization, and it aims at the two fluid nozzle from which desired particle size is obtained by the low voltage force applicable also to the liquid containing a living thing cell, and offering the biological substance content liquid freeze dryer in which continuous freeze drying is possible using it.

[0007]

[Means for Solving the Problem] The two fluid nozzle of this invention is a two fluid nozzle which mixes a liquid and a gas at high speed and atomizes a liquid, and it has the 1st nozzle which injects a liquid, and the 2nd nozzle which injects a gas, the 2nd nozzle is prepared in the periphery of the 1st nozzle, and it is characterized by establishing the revolution means of these 1st and 2nd nozzles which makes a gas and a liquid a revolution style at a front part, respectively at least. Moreover, the biological substance content liquid freeze dryer of this invention The biological substance content liquid feeder style which supplies biological substance content liquid, and the two fluid nozzle which carries out mixed spraying of the biological substance content liquid supplied from this biological substance content liquid feeder style, and the carrier gas, The freezing device in which the biological substance content liquid sprayed from this two fluid nozzle is frozen, The interior soaping-machine style of a nozzle which washes the biological substance content liquid which passed the penetrant remover or the gas to said two fluid nozzle, and

adhered to the interior of said two fluid nozzle, It has the dryer style to which the moisture in the container which holds and saves the frozen biological substance content liquid, and this container is made to sublimate. Said two fluid nozzle It is the two fluid nozzle which mixes a liquid and a gas at high speed and atomizes a liquid. It has the 1st nozzle which injects a liquid, and the 2nd nozzle which injects a gas, the 2nd nozzle is prepared in the periphery of the 1st nozzle, and it is characterized by establishing the revolution means of these 1st and 2nd nozzles which makes a gas and a liquid a revolution style at a front part, respectively at least. Said revolution means may constitute so that the revolution style of carrier gas and biological substance content liquid may be mutually made into the direction of inverse rotation. Each revolution means may prepare near the injection tip at the tip of said 1st nozzle. Fluid injection opening with which, as for said two fluid nozzle, the spiral slot or the spiral fin was prepared in the near, The annular vortex chamber formed in the location which encloses fluid injection opening, and two or more revolution pilot holes which introduce a high-speed flow into a vortex chamber that it extends in a curled form at a vortex chamber, and a high-speed revolution style should be generated to the vortex interior of a room, You may constitute so that it may have the annular gas injection tip which carries out injection formation of the high-speed vortex of the tapering cone form which has a focus ahead of said fluid injection tip of said vortex chamber. Said two fluid nozzle may be adjoined and a heating unit may be prepared. The nozzle surface soaping-machine style which washes said two fluid nozzle front face may be prepared. Said freezing device is equipped with the cooler style which used the refrigerant, and this cooler style is good also as a configuration equipped with the device in which the biological substance content liquid frozen and this refrigerant are contacted indirectly. Said biological substance content liquid feeder style is good also as a configuration equipped with the pressure impression section which presses biological substance content liquid fit to a two fluid nozzle. Said freezing device is good also as a configuration which has at least one of the sterilizer style which sterilizes the gas exhausted from said container, the sterilization device which sterilizes the gas exhausted from said container, and the water absorption filter styles which remove a liquid from the gas exhausted from said container. Said container is good also as a configuration which consists of the structure which touches a refrigerant directly or indirectly. It is good also as a configuration using the member which has water repellence in all inside said container, or its part. Said dryer style is good also as a configuration equipped with a heating means to heat this container. It is good also as the heater for heating which heats said two fluid nozzle, the temperature sensor which detects the temperature of this two fluid nozzle, and a configuration equipped with the temperature control section which controls this two fluid nozzle in a fixed temperature requirement. It is good also as a configuration equipped with the nozzle assembly which comes to contain said two fluid nozzle, said heater for heating, and said temperature sensor in the same housing. It is good for said nozzle assembly also as a configuration whose an exhaust air means to exhaust out of said container possesses the carrier gas sprayed into said container. It is good also as a configuration equipped with the upper and lower sides, right and left, and the nozzle attachment-and-detachment device of the rotations in which make it move to an one direction at least, and insertion in the container of said nozzle assembly and pulling out are performed, for both said nozzle assemblies and said containers. [ both / one side or ] Said drier style is good also as a configuration which carries out the vacuum drying of the interior of a container where said nozzle assembly was pulled out. It is good also as a configuration equipped with the container temperature control device which controls the temperature of said container at the time of a vacuum drying. Said container temperature control device is good also as a configuration equipped with at least one side of the heater for heating, and a cooler style. Said temperature control device is good also as a configuration possessing a Peltier device.

[0008]

[Embodiment of the Invention] The two fluid nozzle of this invention is characterized by forming a revolution means not only in a gas nozzle but in the fluid injection hole which injects the liquid to atomize. As a revolution means formed in a fluid injection hole, a spiral (spiral)-like slot or a spiral fin is desirable. concrete -- the tubed part material of a fluid injection hole which may prepare a spiral slot or a spiral fin in the wall of a front part at least and by which the spiral slot or the spiral fin was formed in the wall -- a fluid injection hole -- fitting may be carried out to a front part at least.

[0009] On the other hand, as a revolution means of a gas nozzle, it extends in a curled form to the location which encloses fluid injection opening at the tip of a revolution means by which the JP.4-21551,B publication was carried out, i.e., a fluid injection hole, and two or more revolution pilot holes which introduce a high-speed flow into a vortex chamber that a high-speed revolution style should be generated are used preferably, for example. And the revolution means which made mutually preferably the revolution means formed in each of said fluid injection hole and gas nozzle the direction of inverse rotation, and was formed in each of said fluid injection hole and gas nozzle adjoins the above-mentioned fluid injection opening, and is established.

[0010] Hereafter, this invention is explained to a detail with reference to a drawing. Drawing 1 thru/or drawing 3 show an example of the two fluid nozzle of this invention. this two fluid nozzle -- a nozzle -- a core -- the outline configuration is carried out from A and the nozzle outer case section B. a nozzle -- a core -- A is the thing of the shape of an outline cylinder which consists of the tip head 101, pars intermedia 102, and a base 103, and the cavity to which a liquid is led is formed in the interior.

[0011] a screw 105 forms in the internal surface of the liquid installation hole 104 behind a base 103 -- having -- this screw 105 -- the tube for liquid supply etc. -- liquid -- it connects densely. The front end part of a base 103 is connected with the cylinder-like pars intermedia 102, and the liquid feeding hole 106 of a little a narrow diameter which continues from the liquid installation hole 104 of said base 103 is formed. The tip of this pars intermedia 102 serves as the tip head 101 whose diameter was expanded, the cylinder-like fluid injection opening 107 is formed in the interior of this tip head 101, and this fluid injection opening 107 is connected with the liquid feeding hole 106 of pars intermedia 102, and constitutes the fluid injection hole from a liquid feeding hole 106 and fluid injection opening 107. The diameter of the fluid injection opening 107 is reduced rather than the liquid feeding hole 106, and it is carrying out [ the amount of the point ] opening outside. The spiral slot 108 as a revolution means is formed in the inside of these liquid feeding hole 106 and the fluid injection opening 107.

[0012] Moreover, the appearance of the tip head 101 has become truncated cone-like, and as two or more gas guide grooves 117 used as a revolution means show drawing 2, it is formed in the inclination peripheral face. These gas guide grooves have the include angle of a right angle mutually, and are minced, and the amount of the point has extended even in the annular vortex chamber 110 formed in the periphery of said fluid injection opening 103. It was formed so that this might be surrounded in a way outside the gas injection tip 111 formed in the tip head 101, this vortex chamber 110 cuts a part for the point of the tip head 101 to a periphery groove, lacks and is made. The front of this vortex chamber 110 follows the annular gas injection tip 111 made into the narrow gap.

[0013] on the other hand -- the nozzle outer case section B -- this nozzle -- a core -- the approximately cylindrical thing prepared in the periphery of A -- it is -- a nozzle -- a core -- through O ring 109, in that base 112, it \*\*\*\*s and is combined with A. moreover, this nozzle outer case section B -- that bore -- a nozzle -- a core -- the outer diameter of the pars intermedia 102 of A -- large -- becoming -- \*\*\*\* -- this -- a nozzle -- a core -- the cylinder-like gas feeding way 113 is



formed between A. Furthermore, the gas feeding hole 114 is drilled in the interstitial segment of the nozzle outer case section B, and this gas feeding hole 114 is open for free passage on the gas feeding way 113. It \*\*\*\*\* so that it may \*\*\*\*\* to the gas feeding hole 114 with the gas feeding pipe which is not illustrated and can combine with it, and 115 is formed.

[0014] the configuration inside [ of the nozzle outer case section B ] the tip 116 section --- a nozzle --- a core --- the appearance of the tip head 101 of A, and the configuration which fits in completely --- becoming --- \*\*\*\*\* --- this fitting --- a nozzle --- a core --- the gas guide groove formed in A becomes four revolution pilot holes 117, and a vortex chamber 110 and the gas injection tip 111 are formed. Thus, the gas nozzle of this two fluid nozzle consists of the gas feeding way 113, a revolution pilot hole 117, a vortex chamber 110, and a gas injection tip 111.

[0015] further --- a nozzle --- a core --- each revolution direction is set that the revolution direction of the spiral slot 108 and the revolution direction of four revolution pilot holes 117 which were formed in the inside of the liquid feeding hole 106 of A and the fluid injection opening 107 turn into the direction of inverse rotation mutually.

[0016] In this example, although the example in which the spiral slot 108 was formed was shown in the fluid injection hole 106 and the fluid injection opening 107 as a revolution means, it may replace with this and a spiral fin may be formed. Especially others are not limited although it is better to prepare in the part to which it is more desirable to make a spiral slot or the spiral revolution direction hard flow rotation with the revolution direction of the revolution pilot hole 117 of the gas injection tip 111, and a spiral slot or a spiral fin touches the fluid injection opening 107 at least. For example, you could be prepared over all inner circumference, and it may be a part or the grating could be applied to shaft orientations for the spiral slot (or spiral fin).

Moreover, it may be extended and prepared in a fluid supply side. Moreover, the liquid feeding hole 106 and the fluid injection opening 107 are good also as a diameter of said.

[0017] Moreover, although the example in which the revolution pilot hole 117 of four articles was formed was shown in drawing 2, the number and a configuration are not asked. For example, it is good also as include angles other than 90 degree C, and each revolution pilot hole does not have to make regular intervals the include angle which each revolution pilot hole 117 make. Moreover, the revolution pilot hole from which it is good also as a taper configuration, and magnitude differs the configuration of the hole of each revolution pilot hole may be combined. Or you may be the combination of these variations. what can realize a spiral slot (or spiral fin) easily by machining etc. like the usual chasing --- it is --- implementation --- easy and its design range are also wide.

[0018] The slot or the spiral example prepared in drawing 4 thru/or drawing 6 as a revolution means at said liquid feeding hole and fluid injection opening is shown. Drawing 4 shows the example which formed the spiral slot 108 to the wall of the liquid feeding hole 106 and the fluid injection opening 107. The spiral slot 108 should just change the depth and a pitch with the property of a fluid.

[0019] Drawing 5 and drawing 6 show the example which changed into the wall of the liquid feeding hole 106 and the fluid injection opening 107 in the spiral slot, and formed the spiral fin 118. In the example of drawing 5, as for the configuration of the spiral fin 118, the tip of a fin serves as a sharp configuration by the example of the shape of a cross-section rectangle, and drawing 6. These spiral fins 118 should just also change height and a pitch with the property of a fluid. It is not necessary to necessarily constitute the spiral fin 118 from same ingredient as a two fluid nozzle, and when not only machining but the size of the manufacture approach is also large, it may use means, such as injection (injection molding). Or a spiral slot or a spiral fin may be formed in the wall of the tubed part material 119 of the configuration which fits into the front end parts of the fluid injection opening 107 or the fluid injection opening 107, and the liquid feeding hole 106 as a revolution means, and this tubed part material 119 may be inserted in the fluid injection opening 107 as shown in drawing 7.

[0020] In the two fluid nozzle of an above-mentioned configuration, while producing a high-speed vortex gas by the revolution pilot hole, a liquid vortex is produced with the spiral slot or spiral fin which becomes mutual in the direction of inverse rotation preferably, and a fluid can be atomized by the mutual interaction in a vortex chamber. At this time, it is thought that two points described below have an operation of said vortex chamber 110. Namely, the effectiveness and the 2nd point which are made into a more powerful vortex when the 1st point collects the flow from said revolution pilot hole 117 While drawing the vortex which the above-mentioned concentrated with the local negative pressure first generated by the impression so that clearly from the structure of said vortex chamber 110 Since the gaseous pilot hole is narrow as it approaches near [ said ] a gas injection tip, a high-speed style is made to generate more in said gas injection-tip 111 neighborhood from a Bernoulli's theorem, and said liquids injected as a result are collected on the outskirts, and heighten the grinding effectiveness of said vortex gas. Consequently, the effectiveness pulverized more also by the same pressurization gas pressure force by the same fluid becomes large.

[0021] The two fluid nozzle of the above-mentioned configuration turns into a two fluid nozzle which can be large and can atomize according to the property of the liquid for atomization, or the size range of atomization. Desired particle size is obtained by the low voltage force especially applicable also to the liquid containing a living thing cell. In addition, the high grade nitrogen which dried the gas used for atomization of a liquid using the two fluid nozzle of this invention, dry air, especially inert gas, etc. are not limited. however, also receiving effect in specific ambient atmospheres, such as aerobe, anaerobic bacteria, an acidophile bacterium, and a halophilic bacterium, in the field of a microorganism generally --- although --- since it is, using properly according to the purpose is desirable.

[0022] Next, the biological substance content liquid freeze dryer of this invention using the two fluid nozzle of the above-mentioned configuration is explained based on a drawing. In this invention, the living thing cell containing cells, such as living body adaptation matter, such as biopolymers, such as a saccharide besides plasma and a blood serum, and albumin, a polyvinyl pyrrolidone (polyvinylpyrrolidone, PVP), an acid and a salt, osmotic-pressure adjustment matter, and metabolic turnover adjustment matter, and Homo sapiens, and the other mammals, is contained with a biological substance. As a living thing cell, organ organizations, such as an erythrocyte, a platelet, a leucocyte cell containing various lymphocytes, a myeloid stem cell, a peripheral stem cell, an ootid, and a hepatic tissue, etc. are included.

[0023] Drawing 8 is the schematic diagram showing an example of the configuration of the biological substance content liquid freeze dryer of this invention. The outline configuration of the freezing device 1 for freezing biological substance content liquid in drawing 8 is carried out by the carrier gas after-treatment section 4 for emitting the carrier gas exhausted from the two fluid nozzle 2 for carrying out mixed spraying of biological substance content liquid and the carrier gas, the container 3 for holding and saving the frozen biological substance content liquid, and a container 3, and a two fluid nozzle 2 is formed in the container 3 interior, and is constituted. The biological substance content liquid feeder style 5 for supplying the biological substance content liquid sprayed, the carrier gas feeder style 11, and the interior soaping-machine style 6 of a nozzle are arranged in parallel and connected to said two fluid nozzle 2. And the dryer style 7 for making the moisture in this container 113 sublimate is connected to said container 3.

[0024] Hereafter, one example of the biological substance content liquid freeze dryer of this invention is explained in more detail based on drawing 9.

(Two fluid nozzle) Said two fluid nozzle 2 is for carrying out mixed spraying of biological substance content liquid and the carrier gas to the container 3 interior, and the two fluid nozzle of a configuration of having mentioned above is used. Particle size control in atomization of biological substance content liquid can be performed by 1st changing the diameter of a nozzle of a two fluid nozzle 2. That is, the biological substance content liquid mixed and sprayed serves as a different grain size (cluster size for which two or more living thing cells, such as a corpuscle, gathered) depending on the diameter of a nozzle of a two fluid nozzle 2, and disperses. For example, when the two fluid nozzle 2 of 1.2mm of diameters of a nozzle is used, it becomes the pressure of carrier gas, and the relation depending on the flow rate of biological substance content liquid, the flow rate of biological substance content liquid is made into a term by 1-20cc/, and the grain size of the size to about 40 microns is obtained for the range, then mean particle diameter of carrier gas pressure 0.5-6 kg/cm<sup>2</sup> from several microns. If the diameter of a nozzle of a two fluid nozzle 2 becomes large, grain size becomes large and control of the throughput of grain size and biological substance content liquid mixed liquor is possible for it. In addition, if this two fluid nozzle is used, the biological substance content liquid containing this cell can be atomized, it is narrow and the atomization of distribution of grain size to which size was equal is attained.

[0025] (Heating unit) Said two fluid nozzle 2 is adjoined at this, or the heating unit 8 is formed in the perimeter. This heating unit 8 is for preventing that a two fluid nozzle freezes over and re-supply of continuous biological substance content liquid becomes difficult, and carrying out freezing treatment of the biological substance content liquid continuously, when supply of biological substance content liquid is stopped temporarily if needed. Moreover, generally the lipid which constitutes a living body cell has a glass transition point (T<sub>g</sub>) below to living body temperature (and 0 degrees C or more), in order to vitrify, in the two fluid nozzle section at least, it is below living body temperature more than T<sub>g</sub>, and atomization must be performed below at T<sub>g</sub>. Moreover, since a cell may break and it may die when living body temperature is exceeded, below outline living body temperature is desirable. For example, 15 degrees C or more 40 degrees C or less in the case of a human erythrocyte, since it is near 15 degree C, it is necessary to control preferably at 20 degrees C or more 37 degrees C or less. What is necessary is just to be able to prevent freezing by the two fluid nozzle 2 that what is necessary is just various kinds of usual heaters or various kinds of heating elements as a heating unit 8. In addition, if heating components, such as a heater, are prepared also in the carrier gas exhauster style 9 (after-mentioned) neighborhood (not shown), since the rise of the container internal pressure by freezing can be prevented, it is more desirable.

[0026] (Soaping-machine style) A two fluid nozzle 2 is adjoined and the nozzle surface soaping-machine style 10 is formed. In case it processes the biological substance content liquid of a new lot when supply of biological substance content liquid is stopped temporarily if needed or, this is for washing the front face of a two fluid nozzle 2, can prevent the blinding of a two fluid nozzle etc. by this, and can carry out freezing treatment of the biological substance content liquid continuously. As the nozzle washing section, the thing using physical technique, such as wipe, the things which are made to move said whole two fluid nozzle (not shown), and are washed using a penetrant remover, or those both may be used.

[0027] (Carrier gas feed zone) The carrier gas feed zone 11 is connected to said two fluid nozzle 2. The carrier gas feed zone 11 consists of carrier gas supply bulbs 14 prepared in the carrier chemical cylinder 12 which stores carrier gas, the carrier gas supply pipe 13 for supplying carrier gas to a two fluid nozzle from a carrier chemical cylinder, and the carrier gas supply pipe 13. And the pressure and flow rate of carrier gas which are supplied can be controlled now by the reducing valve and the flow meter (not shown).

[0028] (Biological substance content liquid feeder style) The biological substance content liquid feeder style 5 consists of a biological substance content liquid restoration container 15 for being filled up with the biological substance content liquid to supply, a biological substance content liquid supply pipe 16 for supplying biological substance content liquid to said two fluid nozzle 2 from the biological substance content liquid restoration container 15, and a biological substance content liquid supply bulb 17 prepared in the biological substance content liquid supply pipe. Moreover, in this example, the interior soaping-machine style 6 of a nozzle consists of penetrant remover reservoir 18, it unites with the biological substance content liquid feeder style 5, and the pressure impression section 19 is connected to the biological substance content liquid restoration container 15 and the penetrant remover reservoir 18. This pressure impression section 19 is for controlling the pressure and flow rate of one side of biological substance content liquid and a penetrant remover, or both if needed. As an approach of controlling the pressure and flow rate of one side of the penetrant remover of biological substance content liquid, or both, it is desirable to control to become the pressure of 3kg/cm<sup>2</sup> or less preferably, and the means is usually \*\* 5kg/cm<sup>2</sup> or less, for example. \*\*, semi-automatic, and manual any are sufficient. Similarly, this carrier gas, the pressure of this liquid, and a flow rate are also independently supplied with a suitable value with a certain correlation, respectively.

[0029] Said interior soaping-machine style 6 of a nozzle is for performing washing of the two fluid nozzle 2 interior and the biological substance content liquid supply pipe 16, and can be performed now by supplying a penetrant remover from a stop and the penetrant remover reservoir 18, for example, injecting supply of biological substance content liquid in this container 4 and the container for washing of the same configuration (not shown). Moreover, it is good also as a configuration which replaces with a penetrant remover and passes a gas as an interior soaping-machine style 6 of a nozzle. As a gas in this case, carrier gas, congener, or a dry gas of a different kind is used. When pouring biological substance content liquid distributively in many containers when performing continuously \*\*\*\*\* of a lot of biological substance content liquid especially (for example, when freeze-drying by spraying a lot of biological substance content liquid on a big container), and freeze-drying, or in freeze-drying continuously the biological substance content liquid with which presentations differ, it is required to wash suitably the two fluid nozzle 2 or biological substance content liquid supply pipe 16 interior, and this interior soaping-machine style of a nozzle will become indispensable.

[0030] (Container) It has the container lid 20 cover it possible [ sealing of the container 3 interior ] for a container 3, and the tip of a two fluid nozzle 2 is installed in a container in the state of sealing. As a configuration of a container 3, inside the container itself directly contacted by the refrigerant 21 May be the configuration that the biological substance content liquid by which scattering spraying was carried out is accumulated, and Moreover, the flexible container (not shown) which sticks to the container 3 wall section and consists of flexible materials, such as a plastic, is arranged. The biological substance content liquid by which scattering spraying was carried out may be accumulated in the interior of this flexible container, and this flexible container may be the configuration that a refrigerant and an indirect target are contacted. In the case of the latter, the plastic bag material for transfusion usually used as a flexible container arranged in contact with this container wall can be used suitably. It is not only suitable for a series of manufactures of desiccation and preservation that it can store in another preservation container (not shown) etc., but using such a plastic bag for transfusion takes out after freezing and/or desiccation processing,

without touching on the open air, and leads to extensive and low-pricing. [ it ]

[0031] Although what is necessary is for a container 3 to be metallicity, or to be other materials, and just to, consist of good ingredients of heat conduction in short, use of the ingredient which has the water repellence over a liquid or super-water repellence in the parts of all or its part especially nozzle side of the member prepared in the interior of a container 3 or a container 3, or a lid is desirable. Water repellence or a super-water repellence ingredient means 110 contact angles or more over water, or the matter exceeding 140 degrees, for example, it consists of a fluorine system ingredient, silicon system ingredients, and those complex.

[0032] (Cooler style) Said freezing device is equipped with the cooler style 22 which used the refrigerant 21, and can cool a container 3 now with a refrigerant 21. As a cooler style 22, through a container 3, although what is necessary is just the device which can be cooled quickly, as a refrigerant 21, liquid nitrogen etc. is preferably used in liquid nitrogen, liquid helium, liquid carbon dioxide, or the biological substance content liquid by which mixed spraying was carried out in other refrigerants using maintenance or a flow. Since liquid nitrogen is the very low temperature near  $-196$  degree C, it can cool effectively the biological substance content liquid by which mixed spraying was carried out through a container 3 by using this for a refrigerant 21. Moreover, after the freezing treatment of biological substance content liquid, in order are efficient and to perform a sublimation process, the means (not shown) for heating this container 3 may be established. The heating means is easy to be the usual thing.

[0033] (Carrier gas after-treatment section) The container 3 interior and the carrier gas after-treatment section 4 are connected by the bulb 23 possible [ closing motion ] through the carrier gas exhaustor style 9 prepared by penetrating said container lid 20. The carrier gas after-treatment section 4 consists of carrier gas filters 24 and 25, and when a bulb 23 is released, after carrier gas passes from the inside of a container 3 in order of the carrier gas exhaustor style 9, the carrier gas filter 24, and the carrier gas filter 25 and a liquid, saprophytic bacteria, etc. which were contained are removed, it is discharged from the carrier gas emission edge 26. The carrier gas filter 24 may constitute the inside of the water solution of the osmotic pressure below 50mOsm (milli OZUMORU) or water, and/or an antibacterial from the structure which carries out bubbling. It means that this water solution and/or an antibacterial dissolve or hemolyze the biological substance content liquid which was not caught by the container for freezing, and/or carry out sterilization. Specifically as this antibacterial, sodium hypochlorite etc. is used. The carrier gas filter 25 is good also as the filter for disinfection, or an air filter.

[0034] (Dryer style) If the container 3 interior and a vacuum pump 28 are connected by the bulb 29 possible [ closing motion ], a bulb 29 is opened through the degassing tubing 27 formed by penetrating the lid of said container and a vacuum pump 28 is operated, the biological substance content liquid by which scattering spraying was carried out in the container 3 interior can be dried.

[0035] Next, how to freeze-dry the constituent of blood (for it to be written as blood below) containing a cell is explained using the equipment of this invention. As for the blood frozen, it is desirable to use it through pretreatment described below. The thick erythrocyte of 55 - 90% of hematocrit values is obtained from the blood which collected blood first by approaches, such as centrifugal separation. Subsequently, suitable amount mixing (mixing) of a thick erythrocyte and the pretreatment liquid is carried out. As an example of pretreatment liquid, it is good with the solution which comes to contain at least one kind in the salt of a saccharide, a biopolymer, an acid, or an acid as indicated by Japanese Patent Application No. 32718 [ seven to ] of point \*\* for example. As a means of mixing of a thick erythrocyte and pretreatment liquid, it is good at a conventional method, for example, there are stirring, a shaking, etc. Moreover, a mixed means may also be the reverse approach also by the approach of pouring the blood concerned into pretreatment liquid. Preferably, it adds, mixing with pretreatment liquid into this blood.

[0036] What contains at least one or more kinds of saccharides chosen from a mannose, a xylose, a glucose, trehalose, the sucrose, and the maltose as an example of the saccharide contained in said pretreatment liquid is mentioned. Moreover, what contains at least one or more kinds of biopolymers chosen from a dextran, phosphate, a polyvinyl pyrrolidone (PVP), and albumin as an example of the biopolymer contained in said pretreatment liquid is mentioned. moreover — as the example of the salt of the acid contained in said pretreatment liquid, or an acid — phytic acid (an alias name, inositol hexa phosphoric acid: IHP), a PIRO phosphoric acid salt, adenosine triphosphate (ATP), 2, and 3-diphosphoglyceric (2 3-DPG) — since — the thing containing at least one or more kinds of selected matter is mentioned. About pH of pretreatment liquid, it controls between 4 and 9. It considers as between 7.0-8.0 preferably. For example, any one or more kinds of the salt of said saccharide, a biopolymer, an acid, or an acid are added to the phosphoric acid buffer which added the physiological electrolyte matter to the buffer solution which consists of an acid 2 hydrogen potassium ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) which is not taken phosphoric acid hydrogen disodium ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ), and it is made for the pH to come for it between 7.0-8.0 preferably between 4 and 9 finally.

[0037] In this way, the blood restoration container 15 is filled up with the pretreated blood. Subsequently, carrier gas and blood are respectively supplied to a two fluid nozzle 2 by actuation of bulbs 14 and 17, and mixed spraying is carried out into a container 3. The pressure and flow rate of carrier gas are controlled by the reducing valve and the flow meter (not shown), and also control the supply pressure and flow rate of blood by the pressure impression section 19 similarly here. It is supplied with the suitable value in which carrier gas, the pressure of blood, and the flow rate had a certain correlation independently by the pressure impression section 19, respectively. in this way, the blood by which mixed spraying was carried out into the container 3 — the shape of a particle — it becomes the shape of a particle of the diameter of several 10 micron preferably, adheres to the wall of a container 3, and is rapidly frozen at the moment.

[0038] Among said sprayed particle-like liquids, it is led to the carrier gas filters 24 and 25 through the carrier gas exhaustor style 9, and the blood which was not caught by the container for freezing hemolyzes, and carrier gas is exhausted in atmospheric air, or after sterilization is carried out. The bulbs 14 and 17 for carrier gas and blood supply and the bulb 23 for carrier gas exhaust air are closed atomization within a container, and after freezing treatment. Subsequently, a container 3 is separated with the cooler style 22. Subsequently, the bulb 29 of the degassing tubing 27 is opened and it deaerates with a vacuum pump 28. Since there is frozen blood below the freezing point at this time, and it is in very low temperature in early stages when liquid nitrogen is used especially for a refrigerant, it is dehydration-ized in the so-called sublimation process. Moreover, in order to raise the effectiveness of sublimation if needed, a container 3 may be heated at a heater etc. (not shown).

[0039] Freezing and desiccation of blood can be completed in the above procedure, and freeze-drying blood can be obtained. In this way, that what is necessary is just to save, for example in a common refrigerator (temperature of 5 degrees C), at the time of use, the obtained freeze-drying blood can be returned, for example with said pretreatment liquid and the return liquid of the same presentation, and an actual transfusion can be presented with it after washing with a physiological saline etc. as mentioned above — although the biological substance content liquid freeze dryer of this invention was explained taking the case of freeze drying of a constituent of blood — other biological substance content liquid, for example, lymph, and tissue fluid — or it can

freeze-dry similarly about a liquid including some organizations.

[0040] Drawing 10 thru/or drawing 13 show another suitable embodiment of the biological substance content liquid freeze dryer of this invention. The equipment shown in drawing 10 thru/or drawing 13 to said heating unit 8 (heater 31 for heating) for preventing freezing by the two fluid nozzle 2. The temperature control section 33 for controlling the temperature of the temperature sensor 32 for detecting the temperature of this heater 31 for heating and this heater 31 for heating in a predetermined temperature requirement is connected. And the two fluid nozzle 2, An example of the equipment with which the heater 31 for heating and the temperature sensor 32 were contained in the same housing 34, and formed the nozzle assembly 35 is shown. Drawing 10 is the side elevation of the equipment with which the perspective view of the nozzle assembly 35 and drawing 11 were equipped with the sectional view of the nozzle assembly 35, and drawing 12 was equipped with this nozzle assembly 35.

[0041] Housing 34 is the approximate circle barrel which carried out opening up and down, and is a desirable metal thing. The pars basilaris ossis occipitalis (point) of housing 34 has become approximate circle drill-like, two or more air-hole 36 — is drilled in the pars intermedia of housing 34, fitting of the cap 38 is carried out to this upper part opening on both sides of O ring 37 at upper part opening of housing 34, and the space section 41 is formed in the interior of housing. A two fluid nozzle 2 turns the tip caudad, and fitting is carried out in the center of a pars basilaris ossis occipitalis of housing 34. Moreover, five holes are punched and the carrier gas supply pipe 13, the biological substance content liquid supply pipe 16, the exhauster style (exhaust pipe) 9, the sensor lead wire 39, and the heater lead wire 40 are respectively inserted in the cap 38. Among these, said carrier gas supply pipe 13 and the biological substance content liquid supply pipe 16 are further prolonged to a lower part, and are connected to the end face side of a two fluid nozzle 2, and the heater lead wire 40 is respectively connected to the temperature sensor 32 which mentions the sensor lead wire 39 later at the heating heater 31.

[0042] Like the example shown in drawing 9 also in the example shown in drawing 10 and drawing 11, the other end of the biological substance content liquid supply pipe 16 is connected to a biological substance content liquid restoration container and/or a penetrant remover reservoir, and the exhaust pipe 9 is connected to the carrier chemical cylinder for the other end of the carrier gas supply pipe 13 at the carrier gas after-treatment section (not shown). Air-hole 36 — drilled by housing 34 is for leading to the space section 41 inside housing from the interior of a container, in order to exhaust the carrier gas after spraying out of a container. That is, by drawing 11, since the inside and outside of housing 34 are open for free passage with air-hole 36 — with the exhaust pipe 9 and the exhaust pipe 9 is connected to the exhauster style (not shown), as an arrow head shows, air-hole 36 — and the exhaust air way 42 which makes the sprayed carrier gas exhaust out of a container 3 through interior sky Mabe 41 of housing and an exhaust pipe 9 are formed. By forming this exhaust air way 42, spraying into a small well-closed container is attained. When spraying into a big container, the number of air hole 36 — or exhaust pipes 9 may be increased.

[0043] It is prolonged up, the heater 31 for heating being wound around the peripheral face of a two fluid nozzle 2, and the peripheral face of the biological substance content liquid supply pipe 16 facing interior sky Mabe 41 of housing at a coiled form, and is connected to the temperature control section 33 through the heater lead wire 40. Since the heater 31 for heating sets anti-icing of the two fluid nozzle 2 which has countered the container cooled by very low temperature as the main purpose, as shown in drawing 11, it is desirable but to be densely wound around the perimeter of a two fluid nozzle 2, and if the glass transition point  $T_g$  of the lipid which constitutes a cell is taken into consideration as mentioned above, it is necessary to control it above  $T_g$  in the range of 20–37 degrees C preferably below living body cell temperature. Moreover, by winding the heater 31 for heating around the perimeter of the upper biological substance content liquid supply pipe 16, heating of the exhaust air way 42 can also be realized and it can serve as the anti-icing of the exhaust air way 42.

[0044] It connects with the temperature control section 33 through the sensor lead wire 39, and said temperature sensor 32 detects the temperature at the tip of a two fluid nozzle 2, and sends a signal to the temperature control section 33 while it is formed so that it may be located near the tip of a two fluid nozzle 2. The temperature control section 33 receives the signal from a temperature sensor 32, detects a difference with predetermined laying temperature, and usually controls a predetermined temperature requirement and the current supplied to the heater 31 for heating so that it may go into 20 degrees C or more 37 degrees C or less below to the temperature of a living body cell, for example, the case of a human erythrocyte, 0 degrees C or more and more than  $T_g$  of the lipid which constitutes preferably 40 degrees C or less of living body cells. Which approach is sufficient as the control system, for example, it may be PID control. In this way, it is controlled so that a two fluid nozzle 2 holds suitable temperature, and freezing in the two fluid nozzle 2 of biological substance content liquid can be prevented now.

[0045] A container 3 is fixed with the container fastener 46. On the other hand, housing 34 is supported by the arm 43 and this arm 43 is connected to the rotation stanchion 44, the motor 45, etc. (refer to drawing 12). A motor 45 is made to drive, and through the rotation stanchion 44 and an arm 43, the nozzle assembly 35 can be moved in the any 1 direction, even if there are little upper and lower sides, right and left, and rotation, and insertion in the container 3 of the nozzle assembly 35 and pulling out are performed. With descent of an arm 43, the nozzle assembly 35 sandwiches packing (O ring) 47, and has structure inserted in container 3 upper-part opening from the upper part of the container fastener 46, and sealing in a container 3 is maintained with packing 47 here at the time of mixed spraying of biological substance content liquid and carrier gas. For this reason, as for the carrier gas accompanied for biological substance content liquid spraying, flow of said exhaust air way 42, i.e., air-hole 36 —, and the fluid of being exhausted through interior sky Mabe 41 of housing and an exhaust pipe 9 is realized after biological substance content liquid freezing. Since a two fluid nozzle 2 is maintained at a fixed temperature requirement and is always controlled, it can offer stable spraying actuation in the meantime, without freezing.

[0046] Drawing 12 shows an example of equipment which can pour distributively in two or more containers 3 by a series of actuation, and can perform a vacuum drying to coincidence. The outline configuration of the equipment shown in drawing 12 is carried out from the nozzle attachment-and-detachment device 51 in which attachment and detachment of the container fastener 46 attached in the interior of the chamber 50 which consists of a refrigerant tub 48 and a lid 49, and a chamber 50, the nozzle assembly 35, and a nozzle assembly are performed, and the container temperature control device 53 which controls the temperature of the container at the time of a vacuum drying. As shown in drawing 13, the container fastener 46 is the tabular thing by which two or more container mounting hole 52 — was punched, and is attached horizontally near the interior center of chamber 50. The screw section is formed in container mounting hole 52 —, and a container is attached in a location where container 3 tip is flooded with a refrigerant 21 at least by screwing with this screw section. Thus, since two or more container mounting hole 52 — is formed in the container fastener 46, installation of two or more containers (not shown) is attained. You may be the configuration of container mounting hole 52 — which the number could be set as the number of arbitration, and the arrangement was not restricted on the same periphery, either, but has been arranged on a straight line and a curve.

[0047] The nozzle attachment-and-detachment device 51 consists of an arm 43, a rotation stanchion 44, and a motor 45. It is

constituted so that the arm 43 may be possible while the nozzle assembly 35 is supported with an arm 43 like \*\*\*\*, and vertical migration, right-and-left migration, and rotation may repeat actuation of positioning continuously by the rotation stanchion 44 and the motor 45 to up to positioning of a up to [ the predetermined container of the nozzle assembly 35 ], insertion, pulling out, and the next container. In the example shown in drawing 13, since container 3 — is arranged on the container fixture 46 at the same periphery top, vertical migration and rotation of an arm 43 can perform insertion of the nozzle assembly 35, and pulling out continuously. The drier style which is not illustrated is connected to the equipment furthermore shown in drawing 12, and it has come to be able to perform the vacuum drying inside [ whole ] chamber 50. Or after spraying / freezing termination, the capping device (not shown) in which the lid (not shown) with which the tube was inserted in each container 3 which removed said nozzle assembly 35 is inserted in may be established, and a dryer style may be connected to this tube, and you may constitute so that the vacuum drying of the container 3 interior can be carried out.

[0048] Although refrigerants, such as liquid nitrogen used at the time of freezing, can also be used as they are as a container temperature control device 53 for controlling the temperature of a container 3 at the time of a vacuum drying, you may be the approach of controlling temperature using a Peltier device etc. preferably. This temperature control is a parameter which determines activation and effectiveness of the sublimation process at the time of a vacuum drying, and since it is so efficient that temperature is high if it is the temperature requirement where sublimation is generally performed, if needed, it uses together with heating means, such as a heater, and may be used. A means to supply a current to this is connected to the Peltier device (not shown).

[0049] Next, the operation of the nozzle assembly 35 shown in drawing 10 thru/or drawing 12 is explained. First, a container 3 is attached, as it floods with a refrigerant 21, a motor 45 is driven, the rotation stanchion 44 and an arm 43 are moved, and the nozzle assembly 35 is positioned and inserted. Pretreating by the above-mentioned approach, through the biological substance content liquid supply pipe 16, the biological substance content liquid with which biological substance content liquid restoration containers, such as a syringe and a blood pack, were filled up is supplied to a two fluid nozzle 2 through the carrier gas supply pipe 13 from feed zones, such as a bomb, and sprays carrier gas into a container 3.

[0050] Freezing realizes the biological substance content liquid with which it is preferably cooled at -196 degrees C by the refrigerant 21 at 0 degree C or less using liquid nitrogen between spraying, and a container 3 is sprayed from the temperature of 0-40 degrees C at the moment of being based on -196 degrees C at a super-quenching rate. If the bulb (not shown) attached in coincidence at the exhaust pipe 9 is opened, the carrier gas which is some sprayed fluids (biological substance content liquid) will be exhausted from the container 3 interior through air-hole 36 —, and interior sky Mabe 41 of housing and the exhaust pipe 9 which were formed in housing 34, as drawing 11 is shown in an arrow head. After spraying termination, by upper part migration of an arm 43, the nozzle assembly 35 is extracted from a container, subsequently an arm 43 and the rotation stanchion 44 are rotated, after positioning in the upper part of an adjoining container, an arm 43 is dropped, the nozzle assembly 35 is inserted in a container, and the same actuation is repeated. In this way, spraying into each container is performed intermittently. After completing spraying to the last container and extracting the nozzle assembly 35 from the last container, the vacuum drying of the inside of a chamber is carried out all at once by operating a drier style and opening a bulb, with each container attached.

[0051] Or in the case of equipment equipped with the capping device, the lid in which this capping device was operated and the tube was inserted may be inserted in opening of the container upper part, it may connect the dryer style 7 to this tube, and may carry out the vacuum drying of the interior of a container. Temperature control is carried out below 0 degree C using the refrigerant 21 at the time of freezing if needed also at the time of a vacuum drying, or temperature is controlled using a Peltier device etc. Since it is so efficient that temperature is high if it is the temperature requirement where sublimation is generally performed, you may use together with heating means, such as a heater, if needed.

[0052]

[Example] Hereafter, this invention is explained in detail. The two fluid nozzle (fluid injection aperture [ of 1.5mm ] and spiral slot pitch 2mm, spiral channel depth of 0.8mm) of a configuration of having been shown in drawing 1 thru/or drawing 3 was produced. Using this two fluid nozzle, using dry high grade nitrogen, the gas changed the gas pressure force and atomized hematocrit 40% to 60% of erythrocyte suspension. Measurement of the particle size of the generated particle was performed using the particle-size-distribution measuring device using laser light scattering. This measurement principle was well-known, hit the laser beam to the particle which atomized, detected the dispersion pattern scattered about from the particle by the detector, asked for the particle size distribution functions (rosin RAMURA function etc.) suitable for this pattern, and asked for that optimal parameter by count. Mean particle diameter and the relation of the pressurization gas pressure force became the range of a field (a1 field, a2 field, a3 field) greatly surrounded in the 4 pieces of abbreviation form in drawing 14.

[0053] On the other hand, the two fluid nozzle (aperture of 1.2mm of an injection tip) given in JP,4-21551,B was used as an example of a comparison, and the same experiment was conducted. Water and hematocrit 40% to 60% of erythrocyte suspension were used for the liquid. When the relation between the gas pressure force and mean particle diameter was shown, with water in drawing 14, it became c field (field shown by the vertical line) from b field (field shown with upward-slant-to-the-right slash), and hematocrit 40% by 60% of erythrocyte suspension. after atomizing at a room temperature in the case of 3kg/cm2 or more of pressurization gas pressure force in c field — immediately — a container — having collected (it not freeze-drying) — there was much so-called hemolysis out of which an erythrocyte cell membrane breaks and inner hemoglobin comes, and since recovery fell, when aimed at the liquid which has a living body cell, I understand in an unsuitable thing. Therefore, in the case of the above-mentioned erythrocyte suspension, atomization with a mean particle diameter of about 15 microns was possible in the range whose pressurization gas pressure force is 0.8-3 kg/cm2. And when enlarging aperture of an injection tip, since particle size was made greatly, even if it used said conventional two fluid nozzle, it was understood that atomization with a mean particle diameter of about 15 microns or more is possible on condition that the gas pressurization pressure of the range of 0.8-3 kg/cm2.

[0054] In drawing 14, although the range and c field which were obtained by atomization of hematocrit 40% to 60% which used the two fluid nozzle of the example of this invention of erythrocyte suspension show the range obtained by atomization of hematocrit 40% using the conventional two fluid nozzle to 60% of erythrocyte suspension, a field When these are compared, a1 field (range which the lower right showed by \*\*\*\*\*) and a2 field (range shown with the crossover slash) are the range of the atomization attained for the first time by the two fluid nozzle (thing with an aperture [ of fluid injection opening ] of 1.5mm) of the example of this invention.

[0055] Even if it enlarges aperture of an injection tip at a glance so that it may understand, the feasibility of atomization spreads [ the pressurization gas pressure force ] compared with 0.1 to 3kg/cm2, and the conventional two fluid nozzle (a1 field). Even if it furthermore enlarges aperture of an injection tip, pressurization gas pressure force is 0.1 to 0.8kg/cm2, and the low range (a2



field), and can atomize. Thus, in the two fluid nozzle of the example of this invention, it turns out that the atomization according to each living thing cell from which magnitude differs is possible. Incidentally, for the typical size (diameter) of a living thing cell, as for people's erythrocyte (erythrocyte), 7 - 8 microns and a lymphocyte (lymphocyte) are [ 11 - 15 microns and the monocyte (monocyte) of the ootid (oocyte) of 15 - 20 microns and a mouse ] about 50 microns. By the further conventional two fluid nozzle, since the range was moreover realized by the low gas pressure force including the range in which a1 field is less than the minimum of the grain size of b field to the ability to lower grain size only to the range of b field also in atomization of water, the property of the two fluid nozzle of the example of this invention that atomization with a small grain size is possible was confirmed by the low voltage force.

[0056] moreover -- if aperture of an injection tip is enlarged as a matter of course -- atomization of the range realizable by the conventional two fluid nozzle -- it can do (a3 field (range except a field to a1 field, and a2 field)) -- a particle with more small mean particle diameter is obtained by the same gas pressure force also in that case. For example, although it was 30 micrometers in mean particle diameter when the two fluid nozzle (fluid injection aperture of 1.2mm) of the conventional type which does not have the revolution means near the fluid injection opening in the case of 1kg/cm<sup>2</sup> of pressurization gas pressure force when 60% of erythrocyte suspension is used from 40% of hematocrit values was used When the two fluid nozzle (fluid injection aperture [ of 1.5mm ] and spiral slot pitch 2mm, spiral channel depth of 0.8mm) of this invention was used, it was confirmed that mean particle diameter carries out a 20-30% fall. Here, the height of the spiral depth of flute or a spiral fin is the design parameter which can take various values according to the purpose and the property of a fluid to atomize, and the class of inclusion.

[0057] The force which carries out the liquid share of the effectiveness of atomization being remarkable especially compared with the thing of the former [ two fluid nozzle / of the example of this invention ] by the same pressurization gas pressure force since the gaseous revolution style and the vortex of a liquid serve as the direction of inverse rotation acts effectively, and it is thought that it is because the grinding effectiveness of a liquid is large. Moreover, when generating the same particle size, atomization becomes possible by the smaller pressurization gas pressure force. This is effective especially when targeting a living thing cell. As stated above, a1 field of drawing 14 is a field which cannot atomize in the conventional two fluid nozzle, and is range where the usefulness of the two fluid nozzle of this invention and effectiveness are demonstrated. Moreover, a2 field is also a field which cannot atomize in the conventional two fluid nozzle, and is the range where atomization becomes possible on condition that the low pressurization gas pressure force, and the usefulness of this two fluid nozzle and effectiveness are demonstrated especially. Therefore, a1 field and a2 field are the the best for atomization of the liquid containing a living body cell, especially the ootid which needs a software alder dwelling and the cell which is easy to break. Furthermore, since atomization in a3 field which can be attained also by the conventional two fluid nozzle is also possible, the conditioning in the large range in atomization is possible for this two fluid nozzle.

[0058]

[Effect of the Invention] If it is in the two fluid nozzle of this invention, since a revolution means is formed also in a fluid injection hole and a liquid can be injected as a revolution style, even if it is the conditions of the same gas pressure force as the former, and a liquid flow rate, since a particle with small size is obtained and the conversely same grain size as the former is obtained, atomization is realizable by the low gas pressure force or the smaller liquid flow rate. Thus, the two fluid nozzle of this invention can be atomized on loose conditions, even if the liquid which atomizes is a liquid containing the component and structure of living body cell content liquid etc. sensitive to a pressure, since the conditions of atomization are large.

[0059] Moreover, since according to the biological substance content liquid freeze dryer of this invention it atomizes on the conditions doubled with the property of the biological substance made into the purpose, and particle size by the two fluid nozzle of said configuration, maintaining the sterilization nature of freeze-drying biological substance content liquid while being able to obtain consistency and the biological substance content liquid freeze dryer which can freeze-dry biological substance content liquid continuously, destruction of the biological substance under freeze drying and the fall of activity can be prevented.

[0060] Moreover, since freezing of a two fluid nozzle can be prevented by preparing a heating unit in a two fluid nozzle, continuous freeze drying of biological substance content liquid becomes easy. Moreover, the interior soaping-machine style of a nozzle which washes the interior of a two fluid nozzle, or a biological substance content liquid supply pipe, and by preparing a nozzle surface soaping-machine style for a nozzle front face, the blinding of a nozzle or tubing is prevented and continuous freeze drying of biological substance content liquid becomes easy. Moreover, after the freeze-drying container of biological substance content liquid drying, a preservation container sake and is simple and sterilization structure can be taken. Moreover, if the dryer style equipped with the device in which a container is heated is used, it is efficient and a sublimation process can be performed.

[0061] Moreover, in the biological substance content liquid freeze-drying manufacturing installation of this invention, by having the heater for heating which heats said two fluid nozzle, the temperature sensor which detects the temperature of this two fluid nozzle, and the temperature control section which controls this two fluid nozzle in a fixed temperature requirement, 0 degree C - 40 degrees C of two fluid nozzles can be preferably held under a 20-37-degree C stable temperature requirement, and manufacture by continuation or intermittent spraying becomes easy. Furthermore, by constituting the nozzle assembly which comes to contain said two fluid nozzle, said heater for heating, and said temperature sensor in the same housing, attachment and detachment of the two fluid nozzle to a container, the heater for heating, and a temperature sensor can be performed simple and quickly, and biological substance content liquid can be freeze-dried continuously and efficiently. Spraying into a small well-closed container is attained by providing the exhaustor style which exhausts the carrier gas sprayed into said container by said nozzle assembly out of said container.

[0062] The biological substance content liquid into two or more containers can be efficiently freeze-dried by constituting the upper and lower sides, right and left, and the nozzle attachment-and-detachment device of the rotations that are moved to an one direction at least and perform insertion in the container of said nozzle assembly, and pulling out for both said nozzle assemblies and said containers. [ both / one side or ] By constituting so that the vacuum drying of the interior of a container where said nozzle assembly was pulled out in said drier style may be carried out, about two or more containers, freezing and dryness can be performed continuously and the biological substance content liquid into two or more containers can be freeze-dried efficiently. Moreover, the effectiveness of sublimation can be gathered by establishing the container temperature control device equipped with either [ at least ] the container temperature control device which controls the temperature of said container at the time of a vacuum drying, or the heater for heating and a cooler style.

[0063] The two fluid nozzle of this invention can be used suitable for atomization of the liquid containing a component and a structure sensitive to a pressure, although it can use for atomization of a common liquid widely. Therefore, it is applicable to



freeze drying of the content liquid of biological substances, such as a living thing cell, etc. In addition, if the freeze-drying manufacturing installation of this invention is used, since precise particle size control is possible in mixed spraying of biological substance content liquid, the freeze-drying blood obtained, for example has a low rate of hemolysis, and it becomes what was suitable as an ingredient of the blood for transfusion. It follows, for example, its own blood is saved, and it can use for mothballs, such as the so-called autotransfusion which is the need and which is transfused by the way, rare blood which carries out blood storage in preparation for the case where people with a rare blood group are emergency or common blood for transfusion, and these constituents of blood.

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

DESCRIPTION OF DRAWINGS

---

## [Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] It is the sectional view of shaft orientations showing an example of the two fluid nozzle of this invention.

[Drawing 2] the two fluid nozzle shown by drawing 1 was cut in the direction of X-X' -- it is a sectional view a part.

[Drawing 3] It is the sectional view which expanded a part for the point of the two fluid nozzle shown by drawing 1.

[Drawing 4] It is the sectional view showing an example of the spiral slot established in a fluid injection hole and fluid injection opening.

[Drawing 5] It is the sectional view showing an example of the spiral fin prepared in a fluid injection hole and fluid injection opening.

[Drawing 6] It is the sectional view showing another example of a spiral fin prepared in a fluid injection hole and fluid injection opening.

[Drawing 7] It is the sectional view showing the example which inserted in fluid injection opening the tubed part material in which the spiral fin was formed.

[Drawing 8] It is a schematic diagram to show the configuration of the biological substance content liquid freeze dryer of this invention.

[Drawing 9] It is the block diagram showing one example of the biological substance content liquid freeze dryer of this invention.

[Drawing 10] It is the perspective view showing an example of the nozzle assembly used for the biological substance content liquid freeze dryer of this invention.

[Drawing 11] signs that the nozzle assembly shown in drawing 10 was inserted in the container are shown -- it is a sectional view a part.

[Drawing 12] It is the side elevation in which showing one example of the biological substance content liquid freeze dryer of this invention, and showing the physical relationship of a container and a nozzle assembly.

[Drawing 13] One example of the biological substance content liquid freeze dryer of this invention is shown, and it is the top view of a container fastener.

[Drawing 14] It is the graph which shows the result of an example.

## [Description of Notations]

1 [ -- Carrier gas after-treatment section, ] -- A freezing device, 2 -- A two fluid nozzle, 3 -- A container, 4 5 -- A living thing cell content liquid feeder style, 6 -- The interior soaping-machine style of a nozzle, 7 -- Dryer style, 8 -- A heating unit, 9 -- An exhaustor style (exhaust pipe), 10 -- Nozzle surface soaping-machine style, 11 [ -- Cooler style, ] -- A carrier gas feed zone, 19 -- The pressure impression section, 21 -- A refrigerant, 22 24 [ -- A temperature sensor, 33 / -- The temperature control section, 34 / -- Housing, 35 / -- A nozzle assembly, 36 / -- An air hole, 51 / -- A nozzle attachment-and-detachment device, 53 / -- Container temperature control device ] -- A carrier gas filter, 25 -- A carrier gas filter, 31 -- The heater for heating, 32 106 [ -- A vortex chamber, 111 / -- A gas injection tip, 117 / -- A revolution pilot hole, 118 / -- Spiral fin ] -- A liquid feeding hole, 107 -- Fluid injection opening, 108 -- A spiral slot, 110

---

[Translation done.]